

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública
(Historia de la Ciencia)



**INVESTIGACIÓN FARMACOEPIDEMIOLÓGICA DEL
CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS Y SUS RESISTENCIAS EN
UN CENTRO HOSPITALARIO**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Santiago L. Moronta Martín

Bajo la dirección de los doctores

**José Ramón Méndez Montesinos
María Vicenta García Rosado
Carlos Gutiérrez Ortega**

Madrid, 2014

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA
(HISTORIA DE LA CIENCIA)



INVESTIGACIÓN FARMACOEPIDEMIOLÓGICA DEL CONSUMO DE
ANTIBIÓTICOS Y SUS RESISTENCIAS EN UN CENTRO HOSPITALARIO

TESIS DOCTORAL DE:
SANTIAGO L. MORONTA MARTÍN

BAJO LA DIRECCIÓN DE:
JOSÉ RAMÓN MÉNDEZ MONTESINOS
MARÍA VICENTA GARCÍA ROSADO
CARLOS GUTIÉRREZ ORTEGA

Madrid, 2014

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA, SALUD
PÚBLICA E HISTORIA DE LA CIENCIA



INVESTIGACIÓN FARMACOEPIDEMIOLÓGICA DEL CONSUMO
DE ANTIBIÓTICOS Y SUS RESISTENCIAS EN UN CENTRO
HOSPITALARIO

AUTOR: SANTIAGO L. MORONTA MARTÍN

MADRID 2013

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA, SALUD
PÚBLICA E HISTORIA DE LA CIENCIA



INVESTIGACIÓN FARMACOEPIDEMIOLÓGICA DEL CONSUMO
DE ANTIBIÓTICOS Y SUS RESISTENCIAS EN UN CENTRO
HOSPITALARIO

AUTOR: SANTIAGO L. MORONTA MARTÍN

DIRECTORES:

DR. D. JOSÉ RAMÓN MÉNDEZ MONTESINOS

DRA. DÑA. MARÍA VICENTA GARCÍA ROSADO

DR. D. CARLOS GUTIÉRREZ ORTEGA

Certificado defensa

Todo conocimiento ha de tener un sentido eminentemente práctico y no quedarse solo en el ámbito de lo teórico para que, además de su utilidad en el ámbito de estudio, lo sea en los aspectos **económico y social**.

DEDICATORIA

A mis padres, a mi mujer e hijos, a mis hermanas y a mis suegros, partes de ese todo que es una familia y sin la que, no tendríamos fuerza para llevar adelante todo lo que emprendemos, ni seríamos lo que somos.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, sin los que hoy no estaría presentando este trabajo.

A mi esposa por haber soportado este periodo apoyándome en todo momento y a mis hijos que son siempre un estímulo.

A mis Directores de Tesis.

- Dr. D. José Ramón Méndez Montesinos. Su tesis fue el primer peldaño en que me apoyé para iniciar mi trabajo.

- Dra. Dña. María Vicenta García Rosado. Sus indicaciones me orientaron en un campo en el que a veces no me era fácil moverme.

- Dr. D. Carlos Gutiérrez Ortega. Sin quién esta tesis no hubiera visto la luz. Siempre cogido de su mano se hizo posible. En él he encontrado un amigo.

Al servicio de Medicina Preventiva, cuyo personal me ha hecho sentirme como en mi casa cada vez que por allí acudía.

A los Servicio de Farmacia y Microbiología del HCD “Gómez Ulla”, que nos proporcionaron los datos con los que ha sido posible realizar este trabajo. A los Jefes de los dos servicios por facilitarnos todo lo que hemos necesitado de sus equipos. A la Dra. Dña. María Francisca Ramos Ferriol que proporcionó la base de datos y en especial a D. Vicente Palomo Martínez del Servicio de Farmacia y a la Dra. Dña. María Luisa Méndez Fernández del Servicio de Microbiología, que se han volcado para proporcionarnos toda la información que, en cada momento (que han sido muchos), les hemos solicitado.

Al Dr. D. Antonio Sánchez Mayorgas, que en un principio fue el que me animó a emprender esta tarea y que ha facilitado el material necesario para presentar esta tesis.

A mi sobrina Elena, que aportó información y trató de orientarme en aquellos aspectos que ella dominaba, además de ser un apoyo fundamental con la traducción.

A mi hermana Lola, mi cuñado Luis Jesús y mi sobrino Miguel por su gran labor con las dificultades que para mi suponía el inglés.

A todos aquellos que directa o indirectamente han tenido parte en este trabajo bien con su ayuda, bien con su ánimo.

INCIDE GENERAL

INTRODUCCIÓN.....	18
HISTORIA.....	20
ANTIBIÓTICOS	21
CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIMICROBIANOS.....	22
MECANISMO DE ACCION	23
1.- INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE LA PARED CELULAR:.....	23
2.- ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN DE LA MEMBRANA CELULAR:	24
3.- INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE PROTEINAS:	24
4.- INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS O FUNCIÓN DE LOS ÁCIDOS NUCLEÍCOS:.....	25
BACTERICIDAS.....	25
BACTERIOSTATICOS.....	26
ANTIBIOTICOS DESCUBIERTOS ENTRE 1935 Y 2003	26
MECANISMOS DE ACTIVIDAD ANTIBIÓTICA.....	27
1.- INTERFERENCIA CON LA SÍNTESIS DE LA PARED CELULAR:	27
PENICILINAS	28
CLASIFICACION SEGÚN ESPECTRO DE ACTIVIDAD.	29
1.- NATURALES.....	29
2.- ACIDO RESISTENTES	29
3.- RESISTENTES A PENICILINASAS ESTAFILOCÓCICAS.....	29
4.- AMPLIO ESPECTRO	29
5.- ANTIPSEUDOMÓNICAS.....	30
6.- RESISTENTES A B-LACTAMASAS DE GRAMNEGATIVOS	30
CEFALOSPORINAS	30
CLASIFICACION EN FUNCION DE LAS GENERACIONES.....	31
CARBAPENEMICOS	32
CLASIFICACION	32
1.- SIMPLES.....	32
2.- 4B-METILCARBAPENEMAS	32
GLUCOPEPTIDOS	33
2.- INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE PROTEINAS.....	34
AMINOGLUCÓSIDOS:	34

TETRACICLINAS	35
CLORANFENICOL	36
MACRÓLIDOS	36
CLINDAMICINA	37
ESTREPTOGRAMINAS	37
3.- INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE ÁCIDOS NUCLEICOS	38
QUINOLONAS:	38
RIFAMPICINA.....	39
METRONIDAZOL.....	39
MICROBIOLOGÍA.....	40
MICROORGANISMOS MÁS FRECUENTES.....	40
PUERTA DE ENTRADA DE LAS BACTERIAS:	43
MICROORGANISMOS MÁS FRECUENTES AISLADOS EN EL MEDIO HOSPITALARIO...	44
STAPHYLOCOCCUS:.....	44
STAPHYLOCOCCUS AUREUS.....	44
S. EPIDERMIS	45
STREPTOCOCCUS	46
STREPTOCOCCUS PYOGENES	46
STREPTOCOCCUS AGALACTIAE	47
ESTREPTOCOCCUS GRUPO VIRIDANS	48
ESTREPTOCOCCUS PNEUMONIAE	48
ENTEROCOCCUS	49
ENTEROCOCCUS FAECALIS	49
ENTEROCOCCUS FAECIUM	49
Gramnegativos	50
ACINETOBACTER.....	50
ACINETOBACTER BAUMANII.....	51
CITROBACTER.....	51
ENTEROBACTERIAS	52
ESCHERICHIA COLI.....	52
SALMONELLA	54
KLEBSIELLA	54
PROTEUS.....	55
ENTEROBACTER.....	55
PSEUDOMONA.....	56
HONGOS	57
CANDIDIASIS.....	57

CANDIDA GLABRATA	58
CANDIDA ALBICANS	58
PRUEBAS DE SENSIBILIDAD	59
MÉTODOS DE DIFUSIÓN	59
Métodos de dilución	61
INFECCION HOSPITALARIA.....	62
RESISTENCIA A LOS ANTIBIOTICOS.....	65
CONSUMO DE ANTIBIOTICOS.....	73
DDD HOSPITALARIA:.....	74
FACTORES QUE INFLUYEN EN EL CONSUMO INADECUADO DE ANTIBIOTICOS ..	74
POLITICA DE ANTIBIOTICOS	77
JUSTIFICACION	78
OBJETIVOS	79
MATERIAL Y MÉTODO.....	81
DISEÑO DE ESTUDIO	82
POBLACION	82
MUESTRA	82
CRITERIOS DE INCLUSION	82
CRITERIOS DE EXCLUSION	83
VARIABLES A ESTUDIO	83
Independiente:	83
Dependientes:	83
MATERIAL.....	84
METODO	84
TRATAMIENTO ESTADISTICO.....	84
RESULTADOS.....	85
EVOLUCIÓN DEL CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS	86
ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN DE LOS MICROORGANISMOS AISLADOS.....	94
EVOLUCIÓN DEL CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS Y SU RELACIÓN CON LA APARICIÓN DE RESISTENCIAS BACTERIANAS.....	103
RELACIÓN ENTRE EL CONSUMO ANTIMICROBIANOS Y LA APARICIÓN DE RESISTENCIAS FRENTE A CADA UNO DE LOS MICROORGANISMOS.	134
DISCUSION	176
RESISTENCIAS.....	181
RESISTENCIAS DE MICROORGANISMOS A ANTIMICROBIANOS.....	184
STAPHYLOCOCCUS AUREUS.....	184
ESCHERICHIA COLI.....	185
ENTEROCOCCUS	186

ACINETOBACTER	187
KLEBSIELLA	188
ENTEROBACTER.....	189
SALMONELLA	190
PSEUDOMONA.....	190
CONCLUSIONES	192
RESUMEN	194
SUMMARY	203
BIBLIOGRAFIA	211

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.- Consumo de Amikacina y resistencias en el periodo 2006-2010	103
Tabla 2.- Consumo y resistencias de Amoxicilina clavulánico periodo 2006-2010	105
Tabla 3.- Consumo y resistencias de Ampicilina en el periodo 2006-2010	106
Tabla 4.- Consumo y resistencia de Azitromicina en el periodo 2006-2010	107
Tabla 5.- Consumo de Aztreonam y resistencias en el periodo 2006-2010	108
Tabla 6.- Consumo de Cefazolina y resistencias en el periodo 2006-2010.	109
Tabla 7.- Consumo de Cefepima y resistencias en el periodo 2006-2010	110
Tabla 8.- Consumo de Cefotaxima y resistencias en el periodo 2006-2010	111
Tabla 9.- Consumo de Ceftazidima y resistencias en el periodo 2006-2010.	112
Tabla 10.- Consumo de Cefuroxima y resistencias en el periodo 2006-2010.	113
Tabla 11.- Consumo de Ciprofloxacina y resistencias en el periodo 2006-2010.	114
Tabla 12.- Consumo de Clindamicina y resistencias en el periodo 2006-2010	115
Tabla 13.- Consumo de Eritromicina y resistencias en el periodo 2006-2010	116
Tabla 14.- Consumo de Ertapenem y resistencias en el periodo 2006-2010	117
Tabla 15.- Consumo de Estreptomicina y resistencias en el periodo 2006-2010	118
Tabla 16.- Consumo de Fosfomicina y resistencias en el periodo 2006-2010	119
Tabla 17.- Consumo de Gentamicina y resistencias en el periodo 2006-2010.	120
Tabla 18.- Consumo de Imipenem y resistencias en el periodo 2006-2010	121
Tabla 19.- Consumo de Levofloxacino y resistencias en el periodo 2006-2010.	122
Tabla 20.- Consumo de Meropenem y resistencias en el periodo 2006-2010	123
Tabla 21.- Consumo de Minociclina y resistencias en el periodo 2006-2010.	124
Tabla 22.- Consumo de Moxifloxacino y resistencias en el periodo 2006-2010.	125
Tabla 23.- .- Consumo de Nitrofurantoina y resistencias en el periodo 2006-2010	126
Tabla 24.- Consumo de Norfloxacino y resistencias en el periodo 2006-2010	127
Tabla 25.- Consumo de Penicilina g benzatina y resistencias en el periodo 2006-2010 ..	128
Tabla 26.- Consumo de Piperacilina Tazobactam y resistencias en el periodo 2006-2010.	129
Tabla 27.- Consumo de Teicoplanina y resistencias en el periodo 2006-2010	130

Tabla 28.- Consumo de Tobramicina y resistencias en el periodo2006-2010.....	131
Tabla 29.- Consumo de Timetroprim y resistencias en el periodo2006-2010.....	132
Tabla 30.- Consumo de Vancomicina y resistencias en el periodo2006-2010.....	133

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1.- Consumo de Penicilinas y Carbapenems durante el periodo 2006-2010, en DDD.....	86
Gráfico 2.- Consumo de Monobactámicos y Cefalosporinas durante el periodo 2006-2010, en DDD.....	87
Gráfico 3.- Consumo de Quinolonas y Macrólidos durante el periodo 2006-2010, en DDD.	88
Gráfico 4.- Consumo de Sulfamidas y Aminoglucósidos durante el periodo 2006-2010, en DDD.....	89
Gráfico 5.- Consumo de Lincosaminas y Glucopéptidos durante el periodo 2006-2010, en DDD.....	90
Gráfico 6.- Consumo de Tetraciclinas y Nitromidazoles durante el periodo 2006-2010, en DDD.....	91
Gráfico 7.- Consumo de Nitrofuranos y Fosfonatos durante el periodo 2006-2010, en DDD.	92
Gráfico 8.- Consumo de Anfenicoles durante el periodo 2006-2010, en DDD.	92
Gráfico 9.- Consumo de Daptomicina y Linezolid durante el periodo 2006-2010, en DDD.	93
Gráfico 10.- Representación gráfica de las frecuencias relativas (%) del <i>Escherichia coli</i> durante el periodo 2006-2010.....	94
Gráfico 11. Representación gráfica de las frecuencias relativas (%) de las <i>Pseudomonas</i> durante el periodo 2006-2010.....	95
Gráfico 12.- Representación gráfica de las frecuencias relativas (%) de los <i>Staphylococcus</i> durante el periodo 2006-2010.....	96
Gráfico 13.- Representación gráfica de las frecuencias relativas (%) del <i>Enterococcus</i> durante el periodo 2006-2010.....	97
Gráfico 14.- Representación gráfica de las frecuencias relativas (%) del <i>Proteus</i> durante el periodo 2006-2010.....	98
Gráfico 15.- Representación gráfica de las frecuencias relativas (%) de la <i>Klebsiella</i> durante el periodo 2006-2010.....	98
Gráfico 16.- Representación gráfica de las frecuencias relativas (%) de la <i>Cándida</i> durante el periodo 2006-2010.....	99
Gráfico 17.- Representación gráfica de las frecuencias relativas (%) del <i>Enterobacter</i> durante el periodo 2006-2010.....	100
Gráfico 18.- Representación gráfica de las frecuencias relativas (%) del <i>Citrobacter</i> durante el periodo 2006-2010.....	101

Gráfico 19.- Representación gráfica de las frecuencias relativas (%) del <i>Acinetobacter</i> durante el periodo 2006-2010	101
Gráfico 20.- Consumo de Amikacina y resistencias en el periodo 2006-2010	103
Gráfico 21.- Consumo y resistencias de Amoxicilina clavulánico periodo 2006-2010.....	105
Gráfico 22.- Consumo y resistencias de Ampicilina en el periodo 2006-2010.....	106
Gráfico 23.- Consumo y resistencia de Azitromicina en el periodo 2006-2010	107
Gráfico 24.- Consumo de Aztreonam y resistencias en el periodo 2006-2010.....	108
Gráfico 25.- Consumo de Cefazolina y resistencias en el periodo 2006-2010.....	109
Gráfico 26.- Consumo de Cefepima y resistencias en el periodo 2006-2010.....	110
Gráfico 27.- Consumo de Cefotaxima y resistencias en el periodo2006-2010.....	111
Gráfico 28.- Consumo de Ceftazidima y resistencias en el periodo 2006-2010.	112
Gráfico 29.- Consumo de Cefuroxima y resistencias en el periodo2006-2010.	113
Gráfico 30.- Consumo de Ciprofloxacina y resistencias en el periodo2006-2010.....	114
Gráfico 31.- Consumo de Clindamicina y resistencias en el periodo2006-2010.....	115
Gráfico 32.- Consumo de Eritromicina y resistencias en el periodo2006-2010.....	116
Gráfico 33.- Consumo de Ertapenem y resistencias en el periodo2006-2010.....	117
Gráfico 34.- Consumo de Estreptomicina y resistencias en el periodo2006-2010.	118
Gráfico 35.- Consumo de Fosfomicina y resistencias en el periodo 2006-2010.....	119
Gráfico 36.- Consumo de Gentamicina y resistencias en el periodo2006-2010.....	120
Gráfico 37.- Consumo de Imipenem y resistencias en el periodo2006-2010.....	121
Gráfico 38.- Consumo de Levofloxacino y resistencias en el periodo2006-2010.	122
Gráfico 39.- Consumo de Meropenem y resistencias en el periodo2006-2010.....	123
Gráfico 40.- Consumo de Minociclina y resistencias en el periodo2006-2010.....	124
Gráfico 41.- Consumo de Moxifloxacino y resistencias en el periodo2006-2010.....	125
Gráfico 42.- Consumo de Nitrofurantoina y resistencias en el periodo2006-2010.	126
Gráfico 43.- Consumo de Norfloxacino y resistencias en el periodo2006-2010.	127
Gráfico 44.- Consumo de Penicilina g benzatina y resistencias en el periodo 2006-2010.	128
Gráfico 45.- Consumo de Piperacilina Tazobactam y resistencias en el periodo2006-2010.	129
Gráfico 46.- Consumo de Teicoplanina y resistencias en el periodo2006-2010.	130

Gráfico 47.- Consumo de Tobramicina y resistencias en el periodo 2006-2010.....	131
Gráfico 48.- Consumo de Timetroprim y resistencias en el periodo 2006-2010.....	132
Gráfico 49.- Consumo de Vancomicina y resistencias en el periodo 2006-2010.	133
Gráfico 50.- Representación gráfica de los microorganismos resistentes a la Ampicilina durante el periodo 2006- 2010.....	134
Gráfico 51.- Representación gráfica de los microorganismos resistentes a la Ampicilina durante el periodo 2006- 2010.....	136
Gráfico 52.- Representación gráfica de los microorganismos resistentes a la Cefotaxima durante el periodo 2006- 2010.....	138
Gráfico 53.- Representación gráfica de los microorganismos resistentes a la Cefotaxima durante el periodo 2006- 2010.....	141
Gráfico 54.- Representación gráfica de los microorganismos resistentes a la Ceftazidima durante el periodo 2006- 2010.....	143
Gráfico 55.- Representación gráfica de los microorganismos resistentes a la Ceftazidima durante el periodo 2006- 2010.....	145
Gráfico 56.- Representación gráfica de los microorganismos resistentes Ertapenem durante el periodo 2006- 2010.....	148
Gráfico 57.- Representación gráfica de los microorganismos resistentes al Imipenem durante el periodo 2006- 2010.....	149
Gráfico 58.- Representación gráfica de los microorganismos resistentes a Imipenem durante el periodo 2006- 2010.....	152
Gráfico 59.- Representación gráfica de los microorganismos resistentes Meropenem durante el periodo 2006- 2010.....	153
Gráfico 60.- Representación gráfica de los microorganismos resistentes Meropenem durante el periodo 2006- 2010.....	155
Gráfico 61.- Representación gráfica de los microorganismos resistentes al Ciprofloxacino durante el periodo 2006- 2010.....	157
Gráfico 62.- Representación gráfica de los microorganismos resistentes al Ciprofloxacino durante el periodo 2006- 2010.....	159
Gráfico 63.-- Representación gráfica de los microorganismos resistentes al Ciprofloxacino durante el periodo 2006- 2010.....	161
Gráfico 64.- Representación gráfica de los microorganismos resistentes Levofloxacino durante el periodo 2006- 2010.....	163
Gráfico 65.- Representación gráfica de los microorganismos resistentes a Levofloxacino durante el periodo 2006- 2010.....	166

Gráfico 66.- Representación gráfica de los microorganismos resistentes Moxifloxacino durante el periodo 2006- 2010.....	168
Gráfico 67.- Representación gráfica de los microorganismos resistentes al Norfloxacino durante el periodo 2006- 2010.....	170
Gráfico 68.- Representación gráfica de los microorganismos resistentes Norfloxacino durante el periodo 2006- 2010.....	172
Gráfico 69.- Representación gráfica de los microorganismos resistentes a la Vancomicina durante el periodo 2006- 2010.....	174

INTRODUCCIÓN

La identificación y el conocimiento del papel de los microorganismos como responsables de las enfermedades infecciosas son hechos recientes, pero el interés por conocer las causas de la infección y el modo de combatirla son tan viejos como el hombre.

El hombre ha luchado en todas las épocas contra el dolor y la enfermedad para preservar la vida y la salud e incrementar su bienestar. Cada civilización ha tenido que asumir sus males y ha tratado de combatirlos aplicando remedios terapéuticos, según sus creencias y los conocimientos adquiridos por la experiencia, lo que pone de manifiesto que el hombre aprendió poco a poco a utilizar las plantas como medio terapéutico, aunque evidentemente se aplicaban sin fundamento y la mayor parte de las veces sin comprensión de los efectos.

Aunque tiene sus antecedentes en la actitud racional de los griegos ante la enfermedad, el verdadero conocimiento científico de la enfermedad comienza en la segunda mitad del siglo XIX, sobre todo a partir del establecimiento por parte de L. Pasteur y R. Koch del origen microbiano de las infecciones.

A partir de ello, el gran investigador alemán P. Ehrlich pudo abrir un nuevo camino para el desarrollo de la farmacología.

El desarrollo de la terapia antibiótica, tras los descubrimientos de la penicilina y las sulfamidas ha supuesto una auténtica transformación del tratamiento de las enfermedades infecciosas, que no sólo ha cambiado la historia de la farmacología y la propia historia de la medicina, sino que también ha sido uno de los hechos de mayor repercusión en la vida humana en la segunda mitad del siglo pasado.

Las enfermedades infecciosas han dejado de ser la principal causa global de mortalidad. En España, la mortalidad por enfermedades infecciosas se redujo en un 70% a partir de los años 50. En esa época todo hacía presagiar que el fin de las enfermedades infecciosas estaba próximo. Durante los últimos treinta años han surgido una serie de hechos que hacen que no podamos seguir manteniendo el optimismo inicial.¹

Algunas infecciones extrahospitalarias no sólo no han disminuido, sino que han sufrido una auténtica metamorfosis que las hace más variadas y de diagnóstico más difícil. Ciertas infecciones nosocomiales, están en aumento y la aparición incesante de cepas resistentes, como consecuencia del uso masivo e indiscriminado de los antibióticos, ha adquirido ya proporciones alarmantes en muchos casos².

Otro factor importante que favorece la transmisión de resistencias, es la colonización cruzada entre los individuos durante su hospitalización. El personal de salud y todos quienes tienen contacto con el paciente son responsables de esta transmisión.

La antibioticoterapia no puede convertirse en un ciclo sin fin, en una continua generación de problemas y soluciones. En el momento actual, un avance sustancial en la lucha contra las bacterias consiste en el uso racional y responsable de los antibióticos disponibles. Asimismo, es imprescindible vigilar la evolución de las resistencias bacterianas y actuar sobre sus reservorios, así como impulsar la creación y difusión de técnicas de diagnóstico rápido, sensibles y específicas, que puedan ser aplicadas fácilmente no sólo a nivel hospitalario sino también en la atención primaria de salud.

HISTORIA

Algunas civilizaciones prehistóricas han dejado testimonio sobre el uso de sustancias naturales para tratar enfermedades.

La utilización de plantas con fines terapéuticos estaba basada en la experiencia y en la observación de sus efectos.

Hace ya 2.500 años en China, Egipto y Grecia, se utilizaban plantas y mohos para el tratamiento de infecciones debido a su producción de sustancias antibióticas.

La antibiósis como tal, fue descrita por Pasteur y Koch en 1877 al observar un bacilo que inhibía el crecimiento del *Bacillus anthracis*³.

Paul Ehrlich, inicia las investigaciones en el campo de la antibiósis en 1909. Más tarde Alexander Fleming descubrió un hongo de genero *Penicillium* capaz de inhibir el crecimiento de determinadas bacterias dando lugar a la conocida Penicilina.

Antes de que Fleming hiciera su descubrimiento la literatura ya mencionaba el uso de hongos en el tratamiento de las heridas infectadas y otros procesos infecciosos.

Ernst Chain y Howard Walter Forey produjeron una forma purificada de la Penicilina aplicable a los seres humanos⁴.

Fleming, Chain y Florey obtuvieron el premio Nobel en 1945.

El descubrimiento de la antibioticoterapia entre otros descubrimiento ha sido uno de los grandes avances de la historia en materia de salud.

ANTIBIÓTICOS

Una sustancia química producida directamente por microorganismos de distintas especies y que mata o impide el crecimiento de ciertos organismos se denomina Antibiótico.

Su origen puede ser:

Natural o biológico si se obtiene por cultivos de microorganismos (hongos o bacterias).

Semisintético, si a partir de un núcleo básico de un agente obtenido de forma natural, se modifican características químicas para mejorar sus propiedades.

Selman Waksman en 1942 utiliza por primera vez este término para referirse a sustancias antagónicas al crecimiento de microorganismos y que derivan de organismos vivos.

El término antimicrobiano es algo impreciso ya que además de incluir antibióticos y antimicrobianos puede incluir otros compuestos como los desinfectantes.⁵

Los antibióticos obtenidos por síntesis química son denominados quimioterápicos o antimicrobianos.

Un agente antimicrobiano natural o sintético debe cumplir al menos tres condiciones:

1. Poseer actividad antimicrobiana.
2. Desarrollar la actividad antimicrobiana a bajas concentraciones.
3. Ser tolerado por el huésped.

CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIMICROBIANOS⁴

1.- Por su efecto Antimicrobiano:

- Bacteriostáticos.
- Bactericidas.

2.- Por su espectro de actividad:

- Amplio espectro.
- Espectro reducido.

3.- Por su estructura química. Se agrupan en familias con propiedades generales similares:

- Betalactámicos.
- Tetraciclinas.
- Quinolonas.

- Aminoglucósidos.
- Glucopéptidos.
- Macrólidos.
- etc.

4.- Por su mecanismo de acción:

- Inhibición de la síntesis de la pared celular.
- Alteración de la función de la membrana celular.
- Inhibición de la síntesis de proteínas.
- Inhibición de la síntesis o función de los ácidos nucleicos.⁵

MECANISMO DE ACCION ⁶

Los antibióticos se agrupan en función a su blanco de acción.

Algunos actúan sobre la síntesis de la membrana o pared bacteriana, otros sobre el ADN (replicación), la transcripción, la biosíntesis de proteínas o sobre el metabolismo.

1.- INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE LA PARED CELULAR:

- B-lactámicos: Penicilinas, Cefalosporinas.
- Bacitracin.
- Ristocetina.
- Vancomicina.

Tanto las células de los mamíferos como las bacterias, tienen membranas celulares necesarias para su integridad funcional, pero las bacterias tienen además de la membrana celular una pared celular externa rígida de la que carecen las células de los mamíferos. La lesión de la pared celular o la inhibición de su formación pueden conducir a la lisis de la célula.

El anillo B-lactámico de la Penicilina hace que la pared celular pierda su acción de contenedor lo que permite la lisis de la bacteria.

En bacterias Grampositivas, la pared es accesible, por el contrario en bacterias Gramnegativas la pared se encuentra entre dos membranas y no hay tal accesibilidad, por lo que ha sido necesario producir por síntesis química nuevos preparados capaces de ejercer su acción.

2.- ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN DE LA MEMBRANA CELULAR:

- Polimixinas y quimioterápicos antifúngicos.

La membrana celular es una barrera selectiva que mantiene la composición interna de la célula. Si la integridad funcional de la membrana se altera, los iones y macromoléculas se escapan y la célula se lesiona y muere.

3.- INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE PROTEINAS:

- Aminoglucósidos.
- Tetraciclinas.
- Cloranfenicol.
- Macrólidos.
- Lincosamidas.

La síntesis de las proteínas tiene lugar gracias a la traducción de la información genética codificada en el ARNm.

Los ribosomas o unidades funcionales de la síntesis proteica de las bacterias y de los mamíferos no se dividen en las mismas subunidades, diferencia que explica por qué los fármacos antimicrobianos inhiben los ribosomas bacterianos sin tener efectos en las células de los mamíferos.

En general, los antimicrobianos que inhiben la síntesis proteica tienen efecto bacteriostático, excepto los aminoglucósidos que son bactericidas.

4.- INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS O FUNCIÓN DE LOS ÁCIDOS NUCLEÍCOS:

De tres formas:

- 1.- Interfiriendo la replicación del ADN. (Quinolonas).
- 2.- Impidiendo la transcripción. (Rifampicina, Actinomicina).
- 3.- Inhibiendo la síntesis de los metabolitos esenciales. (Sulfamidas, Trimetoprim, Pirimetamina, Metotrexato).⁶

Los antibióticos no siempre consiguen lisar y/o matar a las bacterias, sino que en ocasiones solo impiden su crecimiento.⁷

Esta capacidad de acción frente a las bacterias de los antibióticos como bactericidas, bacteriolíticos o bacteriostáticos, permitió clasificar a los antibióticos en dos grandes grupos:

BACTERICIDAS

Son los antimicrobianos que producen la lisis de las bacterias y por tanto su muerte.

- Aminoglucósidos
- Beta-lactámicos (penicilinas y cefalosporinas)
- Glucopéptidos (Vancomicina)
- Polimixinas
- Quinolonas (Norfloxacino, Ácido nalidíxico, etc.)
- Vancomicina

BACTERIOSTATICOS

Son los antimicrobianos que inhiben el crecimiento y multiplicación bacteriana.

- Clindamicina
- Cloranfenicol
- Macrólidos (eritromicina)
- Sulfamidas
- Tetraciclinas

Por tanto, los bacteriostáticos necesitarán la participación inmunitaria del huésped para erradicar la infección, lo que no será necesario en el caso de los bactericidas, que serán de elección en caso de enfermos inmunodeprimidos o infecciones graves.⁸

ANTIBIOTICOS DESCUBIERTOS ENTRE 1935 Y 2003

AÑO	TIPO
1935	Sulfonamidas
1941	Penicilinas
1944	Aminoglucósidos
1945	Cefalosporinas
1949	Cloranfenicol
1950	Tetraciclinas
1952	Macrólidos, Lincosámidos, Streptograminas

1956	Glicopéptidos
1957	Rifamicinas
1959	Nitroimidazoles
1962	Quinolonas
1968	Trimetoprim
2000	Oxazolidinonas
2003	Lipopéptidos

En ocasiones el antibiótico encuentra dificultades para su acceso al sitio de acción teniendo en ocasiones que sortear la envoltura bacteriana que actúa como barrera, aún más cuando algunas bacterias desarrollan envolturas adicionales que impiden la entrada del antibiótico. Estas envolturas adicionales suelen desarrollarse en los procesos infecciosos y explican porque en algunas ocasiones la acción antibiótica es ineficaz.⁹

Los resultados de las pruebas de sensibilidad antimicrobiana in vitro tienen valor para seleccionar los agentes quimioterápicos activos contra el agente etiológico de la infección.

La selección de un antibiótico y su efecto se ven influidos por una variedad de factores relacionados entre si: Las propiedades farmacocinéticas del fármaco, la toxicidad, la enfermedad y la situación clínica del paciente.^{10 6}

MECANISMOS DE ACTIVIDAD ANTIBIÓTICA

1.- INTERFERENCIA CON LA SÍNTESIS DE LA PARED CELULAR:

El mecanismo más frecuente de actividad antibiótica es la interferencia con la síntesis de la pared celular bacteriana. Los antibióticos que utilizan esta acción

se denominan B-lactámicos (Penicilina, etc.), ya que comparten un anillo B-lactámico.

La pared celular bacteriana entrelaza puentes peptídico que confieren a la bacteria una cubierta rígida. Cuando las bacterias en proliferación se exponen a los antibióticos B-lactámicos, el fármaco se une a unas enzimas específicas de la pared celular bacteriana llamadas proteínas de unión a la Penicilina PBP, e inhibe la formación de puentes entre las cadenas de peptidoglucano. Este proceso activa ciertas autolisinas que degradan la pared celular y originan la destrucción de la célula, actuando por tanto como bactericida.

La resistencia bacteriana a los antibióticos B-lactámicos se produce a través de:^{11 32}

- 1.- La interacción antibiótica de la molécula diana PPBP. Específico de bacterias gramnegativas.
- 2.- Modificación de la unión antibiótico-PBP.
- 3.- Hidrolizando el antibiótico mediante B-lactamasas.

Se han descrito más de 200 B-lactamasas. Algunas son específicas para penicilinas, cefalosporinas o carbapenémicos. Otras poseen amplio espectro siendo capaces de inactivar gran número de antibióticos B-lactámicos.

PENICILINAS

Son fármacos de gran efectividad y baja toxicidad obtenidos a partir del cultivo del moho *Penicillium chrysogenum*.

Se componen de un ácido orgánico con un anillo tiazolidínico y un anillo B-lactámico al cual va unida una cadena lateral R. Este núcleo es la base fundamental

de su actividad farmacológica. Cualquier tipo de transformación le hace perder su eficacia antibacteriana y la apertura del anillo B-lactámico anula su acción. ¹²

Su baja toxicidad se debe a su mecanismo de acción que consiste en inhibir la síntesis de componentes de la pared bacteriana. ⁶

CLASIFICACION SEGÚN ESPECTRO DE ACTIVIDAD.^{13 76 14}

1.- NATURALES

- Bencilpenicilina sódica/potásica
- Bencilpenicilina procaína.
- Bencilpenicilina benzatina.

2.- ACIDO RESISTENTES

- Fenoximetilpenicilina
- Feneticilina

3.- RESISTENTES A PENICILINASAS ESTAFILOCÓCICAS

- Meticilina
- Nafcilina
- Isoxazolilpenicilinas: Cloxacilina, Oxacilina, Dicloxacilina, Fucloxacilina.

4.- AMPLIO ESPECTRO

- Aminopenicilinas: Ampicilina, Amoxicilina, ésteres de ampicilina (Bacampicilina).
- Amidinopenicilinas: Mecillinam, Pivmecillinam.

5.- ANTIPSEUDOMÓNICAS

- Carboxipenicilinas: Carbenicilina, Ticarciclina.
- Acilreidopenicilinas: piperacilina, mezlocilina, azlocilina.

6.- RESISTENTES A B-LACTAMASAS DE GRAMNEGATIVOS ¹⁵

- Temocilina.

La Penicilina G, por vía oral se absorbe de forma incompleta ya que es inactivada por el ácido gástrico, por lo que se usa por vía intravenosa.

La Penicilina V resiste el ácido gástrico y es utilizada por vía oral.

Las penicilinas resistentes a penicilinas (Meticilina, Oxacilina, etc) se utilizan en el tratamiento de infecciones por estafilococos sensibles.

La Ampicilina se utilizó como Penicilina de amplio espectro a pesar de que su actividad frente a bacilos Gramnegativos se limita a los géneros *Escherichia*, *Proteus* y *Haemophilus*.

Frente al género *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Pseudomonas* se utilizan penicilinas como la Carbenicilina, Ticarcilina, Piperaciclina).

Los inhibidores de las B-lactamasas (Clavulánico, Suchbactan), apenas son activos por si mismos, pero en combinación con algunas penicilinas (Ampicilina, Amoxicilina, etc.) son muy activos frente a infecciones por bacterias productoras de B-lactamasas.

CEFALOSPORINAS ^{13 76 12}

Son fármacos similares a las penicilinas con un anillo B-lactámico, pero en lugar del anillo tiazolidínico tiene un anillo dihidrotiazina.

La estructura química de las cefalosporinas es altamente moldeable, susceptible de modificaciones que permiten actuar sobre su resistencia a las B-lactamasas, sus características farmacocinética e incluso su vía de administración, ampliando así su espectro y su actividad.

Estas modificaciones han dado a lugar a la clasificación en generaciones.

CLASIFICACION EN FUNCION DE LAS GENERACIONES

1ª GENER.	2ª GENER.	3ª GENER.	4ª GENER.
Cefalotina	Cefuroxima	Cefotaxima	Cefpiroma
Cefalexina	Cefamandol	Cefsulodina	Cefepima
Cefaloridina	Cefotiam	Cefoperazona	Cefelidina
Cefazolina	Cofactor	Ceftriaxona	Cefozopran
Cefradina	Cefoxitina	Ceftizoxima	Cefluprenam
Cefadroxilo	Cefprozilo	Ceftazidima	Cefoselis
Cefapirina		Cefixima	
Cefaloglicina	Cefonicid	Cefterama	
Cefatricina	Cefbuperazona	Cefpodoxima	
Cefacetrilo	Cefotetán	Cefdinir	
Ceforánido	Cefmetazol	Cefetamet	
Cefroxadina	Cefminox	Ceftibuteno	
Cefazaflur		Cefmenoxima	

Son antibióticos B-lactámicos aislados a partir del moho *Cephalosporium*.

Las Cefamicinas, relacionadas con las Cefalosporinas contienen un radical de Oxígeno en lugar de azufre en el anillo dehidrotiacina, lo que le confiere mayor estabilidad frente a la hidrólisis de B-lactamasas.

Cefalosporina y Cefamicina poseen un espectro antibacteriano más amplio que las Penicilinas y son resistentes a muchas B-lactamasas y tienen una vida más prolongada.

A pesar de todo, las bacterias Gramnegativas han desarrollado resistencia a la mayoría de Cefalosporinas y Cefamicinas por lo que se ha visto reducido el empleo de estos fármacos.

CARBAPENEMICOS ^{16 17}

Son los Antibióticos B-lactámicos de más amplio espectro.

Tiene efectos bactericidas rápidos a la concentración mínima inhibitoria.

Las primeras carbapenemas fueron de origen natural pero las que se han introducido para uso clínico son semisintéticas.

CLASIFICACION

1.- SIMPLES

- Imipenem-cilastatina
- Panipenem-betamiprón

2.- 4B-METILCARBAPENEMAS

- Meropenem
- Biapenem

Las carbapenemas actúan como otros B-lactámicos inhibiendo la síntesis de la pared celular y activando autolisinas endógenas, con lo cual la célula muere rápidamente.

Su espectro de actividad es muy amplio (debido a sus características de bajo peso molecular, estabilidad frente a casi todas las B-lactamasas, etc.) que coincide en Imipenem y Meropenem.

Son activas *in vitro* frente a:

Bacterias Grampositivas, aerobias facultativas

Bacterias anaerobias

No poseen actividad frente a estafilococos resistentes a Meticilina.

Los Carbapenémicos (Imipenem, Meropenem) y los monobactámicos, son también antibióticos B-lactámicos.

Los Carbapenémicos son antibióticos de amplio espectro mientras que los monobactámicos los son de espectro reducido, activos frente a bacterias Gramnegativas aerobias.

La ventaja de los antibióticos de espectro reducido es que no suelen alterar la población bacteriana normal.

GLUCOPEPTIDOS ^{18 19}

Obtenidos a partir del *Streptomyces Orientalis*, interfieren en la síntesis de peptidoglucano de la pared celular de las bacterias Grampositivas en fase de proliferación (Vancomicina).

Se utilizan para tratar infecciones por estafilococos resistentes a Oxacilina y otras bacterias Grampositivas resistentes a antibióticos B-lactámicos.

Debido a su peculiar modo de actuación, los glucopeptídicos están exentos de resistencia cruzadas con otros antibióticos y de los casos de resistencia múltiple a la antibioticoterapia. Por otra parte, la incidencia de la resistencia específica a antibióticos glucopeptídicos es muy baja.

Son activos frente a gérmenes Grampositivos aerobios o anaerobios, y carecen totalmente de actividad frente a los Gramnegativos.

Estos antimicrobianos se han considerado el tratamiento de elección de las infecciones por microorganismos Grampositivos multirresistentes. A los fármacos clásicos, Vancomicina y Teicoplanina, se han añadido nuevos derivados semisintéticos como Telavancina, Oritovancina y Dalbavancina, con un espectro de actividad similar pero más activos que Vancomicina y con una vida media más prolongada.

2.- INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE PROTEÍNAS

AMINOGLUCÓSIDOS: ²⁰

Sintetizados a partir del *Streptomyces* (Estreptomina, Kanamicina, etc.) y del género *Micromonospora*. Ejercen su acción atravesando la membrana externa bacteriana (en bacterias Gramnegativo), la pared celular y la membrana citoplasmática, llegando al citoplasma donde inhiben la síntesis de las proteínas por medio de dos efectos:

Producción de proteínas anómalas por lectura incorrecta del ARN mensajero.

Interrupción de la síntesis de proteínas mediante la separación precoz de ribosoma ARNm.

Son antimicrobianos bactericidas. Se utilizan en infecciones por bacilos Gramnegativos (*Pseudomonas*) y algunos microorganismos Grampositivos aerobios.

Ante los *Estreptococos* y *Enterococos* no son utilizados ya que no consiguen atravesar su pared celular.

Los aminoglucosidos más utilizados son la Amikacina, Gentamicina y Tobramicina.

Las resistencias bacterianas a los aminoglucosidos se dan por cuatro mecanismos:

1. Mutación de la zona de unión del Ribosoma.
2. Poca captación por la célula bacteriana.
3. Expulsión del antibiótico del interior celular.
4. Modificación enzimática del antibiótico.^{11 32}

TETRACICLINAS ²¹

Son antibióticos bacteriostáticos de amplio espectro. Inhiben la síntesis proteica de la bacteria inhibiendo así la unión del aminoácido ARN de transferencia al complejo 30 S- ARNm.

Las tetraciclinas son efectivas en el tratamiento de la *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Rickettsia* y otras bacterias Grampositivas y Gramnegativas.

La resistencia a las tetraciclinas puede deberse a:

1. Disminución de la penetración de los antibióticos al interior de la bacteria.
2. La expulsión del antibiótico al exterior celular.
3. La alteración de la diana al ribosoma.
4. La modificación enzimática del antibiótico.

De acuerdo con el orden de descubrimiento, las propiedades farmacocinéticas y el espectro de actividad antimicrobiana las tetraciclinas pueden dividirse en 3 grupos o generaciones:

Primera generación: la constituyen los agentes más antiguos. Son los menos lipofílicos y los que peor absorción muestran. Aquí se incluyen Tetraciclina, Oxitetraclina, Clortetraciclina, Demeclociclina, Limeciclina, Metaciclina y Rolitetraclina.

Segunda generación: presentan una mejor absorción y son entre 3 y 5 veces más lipofílicos que los componentes del grupo anterior. En este grupo se incluyen Doxiciclina y Minociclina.

Tercera generación: las glicilciclinas pertenecen a la última generación de tetraciclinas. Son análogos semisintéticos. La Tigeciclina es derivada de la Minociclina y constituye el principal representante de este nuevo grupo.

CLORANFENICOL

Antibiótico de amplio espectro.

No se utiliza apenas porque además de interferir en la síntesis proteica de las bacterias interrumpe la síntesis de proteína en la médula ósea del ser humano.

Se ha observado resistencia al Cloranfenicol en las bacterias dotadas de un plásmido que codifique la enzima cloranfenicol-acetiltransferasa.

MACRÓLIDOS ^{22 23}

Producido a partir de *Streptomyces Erithreus*.

El prototipo de macrólido de la Eritromicina.

Los macrólidos son bacteriostáticos de amplio espectro. Se utilizan principalmente en el tratamiento de infecciones debidas a *Mycoplasma*, *Legionella* y *Chlamydia*, y bacterias Grampositivas en pacientes con alergia a la Penicilina.

Casi todas las bacterias Gramnegativas presentan resistencia a los macrólidos.

La resistencia a los macrólidos suele ser consecuencia de la mutilación del ARN ribosómico 23 S., que impide la unión al antibiótico.

Desde el surgimiento de la familia de los macrólidos con el descubrimiento de la Eritromicina, se han venido sumando a este grupo nuevos compuestos. No obstante, los más representativos por su efectividad, costos y dosis lo constituyen la Claritromicina, la Azitromicina y la Roxitromicina.

Otros mecanismos de resistencia son la inactivación enzimática del antibiótico o mutaciones del ARN y proteínas ribosómicas.

CLINDAMICINA

Aislado a partir del *Strptomyces Lincolnensis*. Al igual que Macrólidos y Clo-ranfenicol inhibe la elongación de las proteínas al unirse al ribosoma 50 S.

Es una Lincosamida de origen semisintético, derivada de la Lincomicina. Su actividad antibacteriana es similar a la de Eritromicina en contra de estafilococos y estreptococos; además es efectiva en contra de anaerobios, en especial *Bacteroides fragilis*.

La mutilación del ARN 23 S. da lugar a la aparición de resistencias.

La Clindamicina es activa en contra de la mayoría de las bacterias Grampositivas. Son sensibles *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. viridans*, *S. durans*, *S. bovis*, *Clostridium tetani*, *C. perfringens* y *C. diphtheriae*. El *S. faecalis* es resistente.

ESTREPTOGRAMINAS

Producidas por el género *Streptomyces*.

Se administran como dos componentes, Estreptograminas grupo A y grupo B, que actúan sinérgicamente para inhibir la síntesis proteica.

Esta combinación es activa frente a *Estafilococos*, *Streptococos E. Faecium* (no *E. Fecalis*).

3.- INHIBICIÓN DE LA SINTESIS DE ÁCIDOS NUCLEICOS

QUINOLONAS: ²⁴

Son antibióticos sintéticos que inhiben las enzimas Topoisomerasa del ADN tipo II y tipo IV, necesarias para la replicación, recombinación y reparación del ADN.

Son activos frente a Gramnegativos y Grampositivos.

En los años sesenta del siglo pasado se introdujo en la práctica clínica el ácido nalidíxico, la primera quinolona usada como antiinfeccioso para bacterias Gramnegativas. Sin embargo, la importancia de este grupo radica en las modificaciones que a partir de finales de los años 1970 se introdujeron en el núcleo de la molécula de la 4-quinolona y que han originado un gran número de agentes antibacterianos.

Hay dos grandes grupos de quinolonas: La diferencia más sustancial entre estos dos grupos es el espectro donde las últimas actúan sobre Grampositivas y Gramnegativas y las primeras exclusivamente sobre Gramnegativas.

Una clasificación más reciente divide a las quinolonas en cuatro generaciones:

- Primera generación: Ácido nalidíxico y Ácido pipemídico
- Segunda generación: Norfloxacin, Ciprofloxacina, Ofloxacina, Pefloxacina
- Tercera generación: Lomefloxacina y Levofloxacina
- Cuarta generación: Gatifloxacina y Moxifloxacina

Las resistencias aparecen por mutaciones cromosómicas, la disminución de captación del fármaco y la expulsión del fármaco, residiendo estos mecanismos en el cromosoma.

RIFAMPICINA

Derivado sintético de la Rifamicina B, producida por *Strptomyces Mediteranei*.

Inhibe el inicio de la síntesis de ARN.

Es muy Activo frente a *Mycobacterium tuberculosis* y frente a cocos Gram-positivos aerobios.

Se usa combinada con uno o más antibióticos porque aparecen resistencia rápidamente.

METRONIDAZOL

Activo frente a Tricomonas y amebiasis e infecciones por bacterias anaerobias (*B. fragilis*).

Las resistencias se derivan de una disminución de la captación de antibiótico o la eliminación de los metabolitos citotóxicos.

MICROBIOLOGÍA

MICROORGANISMOS MÁS FRECUENTES

GRAMPOSITIVOS

Staphylococcus aureus

Staphylococcus epidermis

Streptococcus pyogenes

Streptococcus agalactiae

Streptococcus viridans

Enterococcus (faecalis, baumanii, durans, avium etc.)

GRAMNEGATIVOS

Acinetobacter (anitratus, baumanii, calcoaceticus)

Citrobacter (freundii, diversus, etc.)

Enterobacter (cloacae, agglomerans, aerogenes, etc.)

Escherichia coli

Klebsiella (oxytoca, pneumoniae, etc.)

Proteus (mirabilis, vulgaris, etc.)

Pseudomonas aeruginosa

Los microorganismos o microbios son organismos de pequeño tamaño, observables únicamente con la ayuda del microscopio. La Microbiología es la rama de la Biología que se encarga del estudio de los microorganismos.²⁵

Las bacterias son microorganismos unicelulares procariotas, cuyo tamaño oscila entre 1 y 10 μ , adaptados a vivir en cualquier ambiente, terrestre o acuático, pues en las diferentes estirpes bacterianas pueden observarse todas las formas de nutrición conocidas. Las hay autótrofas: fotosintéticas y quimiosintéticas, y heterótrofas: saprófitas, simbióticas y parasitarias. Esta notable diversidad de funciones convierte a las bacterias en organismos indispensables para el mantenimiento del equilibrio ecológico.²⁶

Para la bacteria el cuerpo humano es un conjunto de ecosistemas ambientales que le proporcionan el calor, la humedad y el alimento necesarios para su crecimiento.

No todas las bacterias producen enfermedad, pero algunas las producen una vez que ocurre la infección.

El organismo humano se encuentra colonizado por gran número de microorganismos (flora normal), muchos de ellos desempeñan importantes funciones como producir vitaminas, ayudar a la digestión de la comida e incluso proteger frente a microorganismos patógenos.

La flora bacteriana normal produce enfermedades cuando invade zonas del organismo que normalmente son estériles. La gravedad del daño depende de la importancia del órgano afectado y la extensión del daño causado por la infección.

Los mecanismos y las barreras de defensa naturales como la piel, la mucosidad, las secreciones que contienen sustancias antibacterianas dificultan la entrada al organismo. Algunas veces estas barreras se alteran creando una vía de entrada para las bacterias.

La boca, la nariz, los oídos, los ojos, el aparato urogenital y el ano son vías de acceso para las bacterias. Estas cavidades están protegidas por defensas naturales

como la mucosidad y el epitelio ciliado, la lisozima y otras secreciones como en las lágrimas y mucosidad, y los ácidos y la bilis en el aparato digestivo. Sin embargo algunas bacterias no se ven afectadas o tienen mecanismos para eludir estas barreras, por ejemplo, la membrana externa de las bacterias Gramnegativas incrementa la resistencia de estas bacterias frente a la lisozima, las secreciones, ácidos y la bilis.

Los productos generados como consecuencia del crecimiento bacteriano, dan lugar a la producción de ácidos, gases y otras sustancias tóxicas para los tejidos. Algunas bacterias liberan enzimas degradativas que disgregan los tejidos proporcionando así el alimento para que crezcan los microorganismos y favoreciendo la expansión de las bacterias, especialmente por los vasos sanguíneos.

Cuanto mayor es el periodo en que una infección bacteriana permanece en el organismo mayor es el tiempo de que las bacterias disponen para proliferar y dañar los tejidos. Las bacterias que pueden neutralizar las defensas del anfitrión presentan mayor capacidad de producción de enfermedad.

Las bacterias han desarrollado diversos mecanismos para eludir las defensas bacterianas. La cápsula es uno de los factores de virulencia más importante. La cápsula protege a las bacterias frente a las respuestas fagocitarias e inmunitarias.

Los mecanismos bacterianos de protección frente a la destrucción intracelular incluyen la inhibición de la función del fagolisosoma, evitando así el contacto con sus contenidos bactericidas.

Otros señalados mecanismos de defensa del organismo anfitrión que se ven alterados por las bacterias son la ruta alternativa del complemento y los anticuerpos. Al impedir el acceso del complemento a la membrana protege a las bacterias Gramnegativas de los daños producidos por el sistema de defensa.

El *S. aureus* puede eludir la defensa del organismo separando con una pared la zona de infección. El *S. aureus* puede producir coagulasa, enzima que transforma el fibrinógeno en fibrina produciendo un coagulo que sirve de barrera.^{11 32}

En Microbiología se denominan bacterias Grampositivas a aquellas que se tiñen de azul o violeta por tinción de Gram. Esta característica está íntimamente ligada a la estructura de la envoltura celular, lo que refleja un tipo de organización bacteriana.

La envoltura celular de las bacterias Grampositivas comprende una membrana citoplasmática y una pared celular compuesta por una gruesa capa de peptidoglicano que rodea la anterior, esta capa confiere una gran resistencia a estas bacterias y es la responsable de retener la tinción de Gram. A diferencia de las Gramnegativas, las Grampositivas no presentan una segunda membrana externa a la pared celular y esta pared es mucho más resistente.

PUERTA DE ENTRADA DE LAS BACTERIAS:

Ingestión.

Inhalación.

Traumatismo.

Venopunción.

Picadura de artrópodos.

Transmisión sexual.

Etc.

La morfología de las bacterias ha sido una de las características utilizadas para su identificación y clasificación.

Pueden clasificarse según su retención de la tinción de Gram (Grampositivos y Gramnegativos) y por la forma de cada célula (cocos, bacilos, espirilos). El aspecto macroscópico de las colonias, propiedades hemolíticas, pigmentación, tamaño, etc, también se emplean en su identificación.

Gran número de bacterias poseen antígenos característicos. Los anticuerpos utilizados para su detección constituyen una herramienta de diagnóstico (serotipado).

Para la identificación de bacterias el método más frecuente consiste en determinar la presencia o ausencia de marcadores bioquímicos específicos.

Otros métodos fenotípicos utilizados son el estudio de patrones de sensibilidad del microorganismo frente a distintos antibióticos (antibiograma) y el lisotipado o prueba de sensibilidad a determinados virus.

MICROORGANISMOS MÁS FRECUENTES AISLADOS EN EL MEDIO HOSPITALARIO

STAPHYLOCOCCUS:

Son cocos Grampositivos, anaerobios facultativos. Tienen en común su forma esférica. Su nombre procede del griego *staphyle* (racimo de uvas). El género *Staphylococcus* contiene más de 30 especies y muchas son habitantes naturales en la piel y membranas mucosas de los humanos.²⁷

Los que se asocian a enfermedad humana son: El *S. aureus*, *S. epidermis* y *S. haemolyticus*.^{28 73}

STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Es un coco Grampositivo que se agrupa en forma de racimos.

El *S. aureus* crece tanto en medios anaerobios como aerobios.^{29 47}

Es una de las bacterias más importantes que afectan al género humano y una de las más letales, con una mortalidad de hasta el 80% antes de la aparición de la antibioticoterapia.³⁰

El *S. aureus* causa la enfermedad mediante la producción de toxina o a través de invasión directa, destruyendo los tejidos.³¹

Casi siempre su manifestación se debe a la presencia de toxina (intoxicación alimentaria). Otras veces son consecuencia de la proliferación de los microorganismos (infecciones cutáneas, endocarditis, neumonía, etc.)

La producción de enfermedad en presencia de cuerpo extraño (catéter, prótesis, etc.) requiere un número pequeño de estafilococos.

Son agentes de infección nosocomial ocasionada por aparatos e instrumentos, con una incidencia en España de entre el 14% y el 30% en hospitales y siendo a su vez responsable de infecciones comunitarias.^{32 48}

Entre el 20% y el 40% de los adultos sanos son portadores, siendo su localización más frecuente la nasofaringe, la vagina y el recto.^{33 50}

El *S. aureus* representa un gran problema por su cuadro clínico severo y por las resistencias.

Es una de las bacterias responsables, de entre otras sepsis, de la neumonía asociada a la ventilación mecánica y las bacteriemias.

Son indispensables las medidas de prevención en el medio hospitalario. El aumento de las resistencias por este germen, en especial la meticilin-resistencia, ha obligado a buscar alternativas para el tratamiento (Vancomicina, Teicoplanina) de estas infecciones.

S. EPIDERMIS

El *Estafilococo epidermidis* es una de 33 especies conocidas pertenecientes al género *Staphylococcus*. Es parte de la flora comensal de la piel y en consecuencia se considera parte de la flora humana. Es un microorganismo muy resistente, que consiste en cocos Grampositivos no móviles que crece en colonias ³⁴

Aunque el *Estafilococo epidermidis* no suele ser patógeno, los pacientes con sistemas inmunes comprometidos son a menudo blanco de desarrollar una infección. Estas infecciones pueden ser tanto nosocomiales o adquiridas en la comunidad, pero que representan una amenaza mayor para los pacientes del hospital.³⁵

Estas bacterias contienen una capa externa de polisacáridos que se adhieren al plástico lo que además impide la penetración de antibiótico con la consiguiente dificultad para su tratamiento.

Las cepas que provocan estas infecciones suelen proceder de la flora endógena del propio paciente.^{36 67}

STREPTOCOCCUS

Grupo formado por diversos cocos Gram positivos, dispuestos en parejas o cadenas. La mayoría son anaerobios.³⁷

Su aislamiento requiere medios enriquecidos con sangre o suero.

Gran número de *Streptococos* son patógenos humanos. Los más frecuentes:

S. pyógenes.

S. agalactiae.

Grupo *viridans.*

S. pneumoniae.

STREPTOCOCCUS PYOGENES

Es una bacteria Gram positiva del grupo A de tipo B-hemolítico.

Tiene la facultad de encapsularse lo que dificulta su fagocitosis.³⁸

La virulencia de los estreptococos del grupo A está determinada por la capacidad de las bacterias de adherirse a la superficie de las células del organismo anfitrión. Origina diversas enfermedades supurativas y no supurativas.

Es productor de faringoamigdalitis e infecciones cutáneas y de tejidos blandos.

Es la causa de llamativas enfermedades de gran mortalidad provocadas por estas bacterias necrosantes.

Es una bacteria muy sensible a la Penicilina. En casos de alergia a la Penicilina se puede administrar Eritromicina o Cefalosporina oral.

En casos en que esté asociado a *S. aureus* el tratamiento debe incluir Vancomicina u Oxacilina.⁷⁰

STREPTOCOCCUS AGALACTIAE³⁹

S. agalactiae es la única especie portadora del antígeno del grupo B. Aunque se trata de una entidad poco frecuente hoy en día, *S. agalactiae* se conoce en mayor medida por suponer una destacada causa de septicemia, neumonía y meningitis en los recién nacidos y por provocar enfermedad grave en los adultos

Es un estreptococco Grampositivo del grupo B, B.hemolítico y anaerobio facultativo.

Suele encontrarse en aparato digestivo, urinario y genital de los adultos.

En mujeres embarazadas está presente en gran número de ellas en recto y vagina, infectando al neonato durante el trabajo del parto.

Se trata con Ampicilina y es resistente a Tetraciclina y Eritromicina.

Los estreptococos del grupo B, necesitan una concentración mínima inhibitoria diez veces superior que la que necesita el *S. pyogenes*, por lo que suele utili-

zarse la combinación de Penicilina con un aminoglucósido. La Vancomicina es una alternativa en los pacientes alérgicos a la Penicilina.

ESTREPTOCOCCUS GRUPO VIRIDANS

El grupo de los *Streptococos viridans* conforma un grupo heterogéneo de estreptococos cc-hemolíticos y no hemolíticos.

Su nombre se debe al color verde que produce en las placas de agar sangre. Los más habituales son el *S. sanguis*, *S. mitis*, *S. salivarius*, *S. mutans*. Son resistentes a la Optoquina lo que les diferencia del *S. pneumoniae*.

Son muy abundantes en la boca (abscesos gingivales, caries dentales, etc.). Si se introducen en sangre producen endocarditis en el 50% de los casos, sobre todo en pacientes con alteraciones valvulares.

Son sensibles a la Penicilina aunque están apareciendo cepas resistentes.

Son resistentes a los aminoglucósidos.

ESTREPTOCOCCUS PNEUMONIAE ⁴⁰

Cocos Grampositivos a-hemolíticos.

Forman parte de la flora normal del tracto respiratorio.

Deben su acción patógena a su capacidad de multiplicación en los tejidos. Su capsula dificulta su fagocitosis.⁴¹

Hasta 1965 en que aparecieron las primeras cepas resistentes era sensible a la Penicilina. En España entre el 30 y el 60% son multirresistentes por lo que se trata con Cefotaxima, Vancomicina, macrólidos y otros antimicrobianos.

ENTEROCOCCUS

Son cocos Grampositivos, facultativo aerobio, que se presentan en parejas siendo difícil de distinguir del *Streptococcus*.⁴²

Dos de la especies son comensales en el intestino humano: *E. faecalis* y *E. faecium*. Aunque es aerobio, sobrevive bien en ausencia de oxígeno.

Es responsable de importantes infecciones como la urinaria, bacteriemia, endocarditis, diverticulitis y meningitis.

Es una bacteria que presenta un alto nivel de resistencia a antimicrobianos B-lactámicos y también a aminoglucósidos.⁴³

ENTEROCOCCUS FAECALIS

Coco Grampositivo, comensal. Habita en el tracto gastrointestinal. Puede causar infecciones en humanos graves, sobre todo en los medios hospitalarios.

Son bacterias entéricas que se aíslan normalmente a partir de las heces del ser humano.

Son indicadores de contaminación fecal salvo en el caso en que actúa como flora bacteriana natural (quesos, productos cárnicos, etc.).⁴⁴

Ocasiona infecciones como endocarditis, de vejiga, de próstata, etc.

Son resistentes a Aminoglucósidos, Cefalosporinas, Clindamicina y otros antimicrobianos, por lo que se han desarrollado nuevos antibióticos para el tratamiento de infecciones por enterococos resistentes entre los que se encuentran la Linezolida, Quinupristina/dalfopristina y algunas quinolonas.^{45 72 46}

ENTEROCOCCUS FAECIUM

Coco Grampositivo. Anaerobio facultativo. Se encuentra en el hombre y animales como flora normal. Reside en el tracto digestivo y genital.

Afecta sobre todo a pacientes con inmunodeficiencia. Producen infecciones urinarias, bacteriemias, endocarditis, etc.

Han desarrollado resistencias a Ampicilina y Aminoglucósidos incluso a la Vancomicina.

Se trata con Linezolida y algunas Quinolonas.

GRAMNEGATIVOS

ACINETOBACTER

Acinetobacter baumannii multirresistente ha pasado en los últimos años de ser considerado un microorganismo de poca relevancia clínica a convertirse en un patógeno cada vez más frecuente en pacientes hospitalizados, constituyendo un verdadero paradigma de las infecciones nosocomiales multirresistentes.

Bacterias Gramnegativas. Son bacilos aerobios que se presentan en pares al microscopio.⁴⁷

El género *Acinetobacter* comprende 17 especies validadas y 14 sin validar y son hoy en día difícilmente identificables.

El género se divide en dos grupos: Oxidadores de glucosa (*A. baumannii*) y no oxidadores (*A. iwoffii*)

La acinetobacterias sobreviven tanto en superficies húmedas como secas. Se consideran no patógenos en individuos sanos. En los hospitales infectan sobre todo a pacientes inmunodeprimidos. Son patógenos oportunistas que asientan en aparato respiratorio, urinario, heridos, etc.

Son resistentes a Penicilinas y Aminoglucósidos y suelen tratarse con Carbapenem.

ACINETOBACTER BAUMANII

Acinetobacter es un cocobacilo Gramnegativo, aerobio estricto, no fermentador, catalasa positivo, oxidasa positivo, e inmóvil, cuya especie más representativa es *Acinetobacter baumannii*.

Uno de los rasgos de este microorganismo es su gran facilidad para desarrollar resistencias bacterianas

Dentro del grupo es el más implicado en los brotes de infección nosocomial de los hospitales, sobre todo en las unidades de cuidados intensivos.

Se encuentra en la naturaleza y formando parte en ocasiones de la flora de la piel de los humanos localizándose principalmente en pliegues axilares y en las ingles.^{48 13 75 76}

CITROBACTER⁴⁹

Grupo de bacilos Gramnegativos aerobios. Pertenece al grupo de las enterobacterias.

Junto con *Enterobacter*, *Klebsiella* y *Escherichia* forman el grupo coniforme de bacterias entéricas.

Se encuentra en el agua, comida y tracto intestinal de humanos como saprofita.

Es indicador de contaminación de aguas.

Asienta como patógeno en pacientes inmunodeprimidos causando infecciones urinarias, meningitis neonatal y abscesos cerebrales.

Es uno de los patógenos más habituales de infección nosocomial en unidades neonatales en hospitales.

El *Citrobacter freundii* representa el 29% de las infecciones oportunistas y es responsable de morbilidad por meningitis.

Su resistencia a antibióticos se ha relacionado con la administración de antibióticos de amplio espectro en exceso (Piperacilina, Vancomicina, Cefalosporinas).

Cuando se le expone a nuevas Cefalosporinas de tercera generación y Carbapenem es sensible.^{50 52}

ENTEROBACTERIAS ⁴⁹

Es el grupo más importante y heterogéneo de bacilos Gramnegativos con importancia clínica.

Las enterobacterias son microorganismos ubicuos que se encuentran en el suelo, agua vegetación y flora intestinal normal de muchos animales incluido el ser humano.

Se han descrito 40 géneros con más de 150 especies. Estos géneros se han clasificado según sus propiedades bioquímicas, estructura antigénica e hibridación y secuenciación de los ácidos nucleicos. A pesar de la complejidad de esta familia, menos de 20 especies son las responsables de más del 95% de las infecciones

Algunas enterobacterias como *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia pestis* se asocian siempre a enfermedad, mientras que otros como *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, forman parte de la microflora comensal normal y pueden producir infecciones oportunistas.^{6 10}

Las enterobacterias son resistentes a Penicilina G, Eritromicina y Clindamicina, pero muy sensible a B-lactámicos de amplio espectro (Aminoglucósidos, Tetraciclinas, Sulfonamidas, Quinolonas y Cloranfenicol).

ESCHERICHIA COLI

El género *Escherichia* se compone de cinco especies de los que el *E. coli* es el más relevante.

El *E. coli* es una Bacteria Gramnegativa, anaerobio facultativo, tiene forma de vara y fue descubierta por Theodor Escherich en 1885.⁵¹

Se encuentra en intestino de animales de sangre caliente y aguas negras.

La mayor parte de las cepas de *E. coli* son cepas inofensivas que forman parte de la flora normal del intestino, pero algunas cepas pueden causar graves infecciones en los seres humanos.

La capacidad del *E. coli* para sobrevivir fuera del cuerpo le hace ser indicador para analizar muestras de contaminación fecal en el medio ambiente.

Se transmite por vía fecal oral y sus rutas de transmisión son:

1. Preparación de alimentos
2. Contaminación agrícola
3. Estiércol
4. Riego con aguas contaminadas
5. Lácteos sin pasteurizar
6. Ganado
7. Etc.

Es responsable del 90% de las infecciones del tracto urinario y pueden producir también meningitis neonatal, gastroenteritis e incluso sepsis.

Las mujeres tienen mayor facilidad para padecer una infección urinaria ascendente por tener la uretra mas corta que los varones.

Se trata con Amoxicilina, Cefalosporinas, Carbapenems, Nitrofurantoina y Aminoglucósidos, aunque cada día es más preocupante el problema de las resistencias a los antimicrobianos.^{52 60}

SALMONELLA

El género salmonella pertenece a la familia *Enterobacteriaceae*, son bacilos Gramnegativos, no encapsulados. Pueden ser aerobios o anaerobios facultativos. Son viables en diferentes condiciones ambientales, sobreviven a la refrigeración y congelación, y pueden sobrevivir al calentamiento.⁵³

El género *Salmonella* esta formado por un grupo muy heterogéneo de bacterias que colonizan el intestino del hombre y de muchas especies animales.

La mayoría de las infecciones en el humano son resultado de la ingestión de organismos presentes en el agua o alimentos contaminados ⁵⁴

El tratamiento se debe hacer con Cloranfenicol, Ampicilina, aunque actualmente se aconsejan cefalosporinas de 3ª generación y quinolonas como Ciprofloxacino y Ofloxacino.

KLEBSIELLA

Bacilos Gramnegativos, de la familia de las enterobacterias.⁵⁵

La capa más externa de la *Klebsiella spp.*, está formada por una capa de polisacáridos que la diferencia de otros géneros de esta familia.

Está de forma natural en ambientes acuáticos. Proliferan en sistemas de distribución de aguas y colonizan las arandelas de los grifos. Se encuentra en aguas contaminadas por aguas residuales.

Los microorganismos del género *Klebsiella* detectados en el agua de consumo es poco probable que constituyan un riesgo para la salud pues son muy sensibles a los desinfectantes.^{56 61}

Aproximadamente el 60-80% de los microorganismos aislados en hospitales son *K. pneumoniae*. La *K. oxytoca* también se ha identificado como patógena.

La transmisión se asocia a manipulación de los pacientes en unidades de cuidados intensivos. Asientan con facilidad en pacientes inmunodeprimidos, quemados, etc.

Su tratamiento se hace a base de cefalosporinas de 3ª generación y quinolonas.

La terapia combinada con aminoglucósidos tiene efectos superiores.^{57 62}

PROTEUS

Bacteria Gramnegativa del grupo de las enterobacterias.

Reside en tracto intestinal del hombre y animales. Algunas especies son mortales.

Hay tres especies que causan infección al hombre: *P. vulgaris*, *P. mirabilis* y *P. pennen*.

Son responsables de muchas infecciones del tracto urinario, enteritis sobre todo en niños, meningitis y neumonía.

Son resistentes a la Ampicilina y Cefalosporinas.

El *Proteus mirabilis* es sensible a Penicilina y Tetraciclinas.

ENTEROBACTER.

Género de bacterias anaerobias facultativas.

Se trata de patógenos oportunistas que raramente causan enfermedad en personas sanas.⁵⁸

Se encuentran en la piel humana y plantas, suelo, tracto intestinal y en productos lácteos.

En los hospitales son causantes del 5% de infecciones nosocomiales.

Infectan a individuos inmunodeprimidos, con ventilación mecánica, con tratamientos largos con antimicrobianos que están hospitalizados.

Las infecciones más habituales asientan en tracto urinario y respiratorio.

Las especies de mayor incidencia en hospitales son el *E. aerógenes* y el *E. cloacae*.

PSEUDOMONA

Género de bacilos Gramnegativos, aerobios estrictos. Son móviles y se encuentran en suelos tanto limpios como contaminados y en ambientes acuáticos tanto de agua dulce como de ambientes marinos.⁵⁹

Forman parte de la flora nativa de los intestinos de varias especies animales. Se encuentran en el material orgánico en descomposición, donde tienen un importante papel en su descomposición.

Generalmente son inocuos pero los hay patógenos oportunistas como la *P. aeruginosa*, que se da en infecciones nosocomiales y pacientes inmunodeficientes y presenta una elevada mortalidad.

Las pseudomonas son capaces de reaccionar y adaptarse en condiciones cambiantes del medio ambiente.

La *Pseudomona aeruginosa*, es un patógeno oportunista que afecta principalmente a pacientes inmunodeprimido. Produce infecciones nosocomiales y comunitarias

Puede asentar en cualquier órgano o tejido. Generalmente afecta a vías respiratorias y causa el 50% de las neumonías nosocomiales.

Son resistentes a la Penicilina, pero sensibles a la Piperacilina, Imipenem, Tobramicina y Ciporfloxacino.

HONGOS

Microorganismos que se dedican a la degradación de la materia orgánica.

Los hongos llevan una vida heterotrófica como saprofitos, simbioses, comensales o parásitos. En el caso de los parásitos patógenos la relación es perjudicial para el anfitrión.

Los hongos se han convertido en una importante causa de enfermedad en el ser humano, en especial en individuos inmunodeprimidos u hospitalizados con trastornos graves, ocasionando una importante morbilidad.

Los hongos son organismos eucarióticos que se distinguen de otros por una rígida pared celular formada por quitina y glucano y una membrana celular en la que el ergosterol sustituye al colesterol como principal componente esteroideo.

Los hongos pueden ser organismos unicelulares o pluricelulares. La clasificación más sencilla basada en su morfología, agrupa a los hongos en Levaduras y formas unicelulares.

CANDIDIASIS

Grupo de infecciones causadas por un hongo oportunista con expresión cutánea, gastrointestinal, respiratoria y genital.

Se transmite por ropas, objetos y contacto sexual.

Estos hongos están siempre presentes en la piel y mucosa del tracto digestivo, genitourinario y respiratorio, pero se encuentran controlados por otros microorganismos no patógenos que previenen su crecimiento descontrolado. Perturbaciones como el uso de detergentes, cambios en el pH cambios hormonales, pueden favorecer su crecimiento.

De las diversas especies del género *Cándida* las más frecuentes son: *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*.

En ciertas ocasiones la infección por candidas es de origen exógeno: alimentación parenteral, venoclisis, cirugía, etc.

Sus estructuras son Grampositivas

El consumo de antibióticos y anticonceptivos incrementan el riesgo de contraer Candidiasis.

En pacientes con déficits inmunológicos, neoplasias, diabetes, lupus, etc. Las Candidiasis pueden ser extensas con consecuencias graves.

Se tratan con Nistatina, Gluconazol, Ketokonazol, Clotrimazol o Anfoterici-na.^{60 56}

CANDIDA GLABRATA

Levadura del género Cándida. de ser considerada como un organismo no patógeno ha pasado a ser un oportunista altamente patógeno del tracto intestinal y del torrente sanguíneo. Como patógeno actúa adhiriéndose a los catéteres urinarios y dispositivos dentales. Es resistente a Gluconazol, Ketokonazol pero sensible a Anfoterina b y Nistatina.

CANDIDA ALBICANS

Hongo diploide asexual saprofita. Se encuentra en cavidad oral, gastrointestinal y vaginal. Es patógeno en pacientes inmunodeprimidos o con largos tratamientos antibióticos. Las candidiasis disminuyen la absorción de sustancias nutritivas.^{61 57}

PRUEBAS DE SENSIBILIDAD

La utilización de los antimicrobianos se hace cuando se ha efectuado un diagnóstico clínico bacteriológico y se plantea la necesidad de saber cual es el antibiótico que debe utilizarse.

El estudio de la sensibilidad de los microorganismos a los antimicrobianos se realiza mediante pruebas de sensibilidad (antibiograma) cuyo principal objetivo es evaluar en laboratorio la respuesta de un microorganismo a uno o varios antimicrobianos.^{62 28}

En antibiograma define la actividad *in vitro* de un antibiótico frente a un microorganismo determinado y refleja su capacidad para inhibir el crecimiento de una bacteria o población bacteriana, lo que sustenta la elección de los antimicrobianos en el tratamiento de las enfermedades infecciosas.

La actual resistencia de los microorganismos a los antimicrobianos hace ineludible el estudio de sensibilidad, incluso en los casos en que la sensibilidad se considera completa.

Las pruebas de sensibilidad han de estar sujetas a procesos de control que aseguren su reproductibilidad.

MÉTODOS DE DIFUSIÓN

1.- Antibiograma disco-placa.

Basado en el trabajo de Baner, Kirby y colaboradores, consiste en depositar en la superficie de agar de una placa de Petri inoculada con el microorganismo, discos impregnados con los diferentes antibióticos; el antibiótico difunde el agar apareciendo a las 18-24 horas de incubación una zona de inhibición.

El patrón de referencia para conocer la susceptibilidad de los antibióticos es el que mide la concentración inhibitoria mínima (MIC) de un antibiótico, o sea la

concentración más pequeña en la que se inhibe el crecimiento de las bacterias in Vitro.

Existen unos diámetros de inhibición expresados en mm., estandarizados para cada antimicrobiano. La lectura de los halos de inhibición debe interpretarse como sensible (S), intermedio (I) o resistente, según las categorías establecidas por el NCCLS.

El antibiograma tiene gran utilidad cuando en un proceso infeccioso se aísla una bacteria en la que desconocemos su sensibilidad, más aún cuando sabemos que dicha bacteria puede ser resistente a los antimicrobianos de uso habitual.

El método disco-placa es de gran utilidad debido a su facilidad de ejecución, rapidez y precio.

Suele utilizarse sobre todo en bacterias aerobias: *Pseudomonas spp*, *Enterobacteriaceae*, *Stratophomonas maltophilia*, *Acinetobacter spp*, *Burkholderia cepacia*, *Staphylococcus spp* y *Enterococcus spp*.

A través de ligeras modificaciones también se utiliza en *Haemophilus spp*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus spp* y *Streptococcus pneumoniae*.

2.- Método Epsilon test:

Se basa en una expansión de la técnica de difusión de disco. Mediante lectura directa se puede determinar la concentración inhibitoria (CMI).

Consiste en una tira de 6 cm. De plástico no poroso que incorpora una gradación predefinida de antimicrobiano que equivale a 15 diluciones. Una vez inoculada la placa de agar con el microorganismo se coloca la tira sobre su superficie produciéndose de forma inmediata una difusión del antibiótico creando a lo largo de la tira un gradiente exponencial de las concentraciones de antimicrobianos. Tras la incubación se observa una zona de inhibición.

Después de la incubación la (CMI) será el valor obtenido en el punto en que el extremo de la inhibición intersecciona con la tira.

Este método se ha utilizado para determinar la (CMI) de gran número de bacterias:

Helicobacter pylori, *Corinebacterium spp.*, *Estrectococcus nutricionalmente deficientes* y *Enterococcus* de resistencia elevada.

En algunos casos la (CMI) es más alta con este método que con los métodos de dilución. El E-test se considera un método alternativo que destaca su gran correlación con la técnica de dilución de agar.

Algunas bacterias requieren sustancias nutritivas suplementarias a las que se aportan en los métodos habituales de dilución o difusión. En algunos casos requieren tiempos de incubación largos, atmósferas diferentes, etc.

MÉTODOS DE DILUCIÓN ⁶³

Estos métodos se basan en la determinación del crecimiento del microorganismo en presencia de concentraciones crecientes del antimicrobiano, que se encuentra diluido en el medio de cultivo (caldo o agar).

Las primeras determinaciones se realizaron empleando baterías de tubos con caldo de cultivo con un rango determinado de antimicrobiano (**macrodilución**). Esta metodología es muy engorrosa, por la cantidad de material y de manipulaciones necesarias para su realización.

La aparición de un sistema de inoculación múltiple para placas de agar popularizó el método de **dilución en agar**, en el que cada placa, con una cierta concentración de antimicrobiano, permite inocular simultáneamente un gran número de microorganismos.

La utilización de micropipetas y de placas de microtitulación facilitó la utilización del método de **microdilución** con caldo; en la actualidad se han popularizado los métodos automatizados comerciales de microdilución en caldo, fácilmente integrables en sistemas (semi) automáticos de lectura e interpretación de resultados, pero con el grave inconveniente del incremento en el coste.

Los métodos de dilución se consideran de referencia para la determinación cuantitativa de la actividad de los antimicrobianos. Son los métodos indicados cuando, además de la actividad inhibitoria, se quiere determinar también la actividad bactericida. La gran cantidad de variables (dependientes del microorganismo, del medio de cultivo, del inóculo) que influyen en estos métodos son responsables de oscilaciones en el resultado finalmente obtenido, por lo que para su correcta evaluación es necesario que se realicen de forma estandarizada.

En comparación con los métodos de difusión, los métodos de dilución son técnicamente más complejos y casi siempre más caros, en particular cuando se utilizan paneles comerciales de microdilución.

INFECCION HOSPITALARIA

La importancia de la infección nosocomial y la magnitud del problema en términos de morbilidad y mortalidad de los pacientes, así como el capítulo de los costes económicos secundarios, han sido repetidamente enfatizados en las últimas décadas.

En España, en la década de los 70 se crearon los Servicios de Medicina Preventiva y Salud Pública en los hospitales de la red de la Seguridad Social, con la misión de desarrollar la epidemiología hospitalaria. En 1980 el Insalud asignó a dichos Servicios la responsabilidad respecto de la epidemiología de la infección hospitalaria (Circular 3/1980) y en 1987 (Real Decreto 521, norma derivada de la Ley General de Sanidad) reglamentó en los hospitales, para promover la mejora de la calidad asistencial, la formación de la Comisión de Infección Hospitalaria.⁶⁴

Una de las principales actividades llevadas a cabo durante la década de los 90, por iniciativa de la Sociedad Española de Medicina Preventiva, ha sido la realización de estudios nacionales de prevalencia anual (proyecto EPINE), englobando una amplia representación de los hospitales españoles. Estos han supuesto la principal fuente de información disponible sobre la infección hospitalaria en los hospitales españoles, que se ha cifrado a lo largo de estos años entre el 8% y el 10%.⁶⁵

Toda infección adquirida con motivo de la estancia de un paciente en el hospital, producida por microorganismos que afectan a enfermos ingresados por un proceso distinto al de esa infección y que en el momento del ingreso no estaba presente ni siquiera en periodo de incubación se considera infección hospitalaria.

Son consideradas infecciones hospitalarias las que adquiere un paciente ingresado durante más de 48 horas en un hospital y que no había contraído previamente al ingreso.^{11 32}

Cuando la infección se manifiesta tras el alta pero el microorganismo se ha adquirido durante el ingreso también se considera infección hospitalaria.⁶⁶

Entre el 5% y el 10% de los hospitalizados sufren una infección nosocomial (hospitalaria). Ampliando el término de infección hospitalaria se considera como tal la adquirida por el personal sanitario durante su jornada habitual. Este tipo de infecciones suele asociarse a bacterias (RMA) resistentes a múltiples antibióticos.⁶⁷
⁴⁵.En Europa, aproximadamente 3 millones de personas sufren infecciones hospitalarias y 50.000 personas fallecen por causa de estas infecciones.

Las más frecuentes son:

1. Urinaria 25%
2. Respiratoria 15-20%
3. Asociada al catéter 10%

Las infecciones hospitalarias son debidas a flora endógena propia del mismo paciente al asentar en otro territorio anatómico. En otras ocasiones se deben a infecciones cruzadas entre pacientes.

La infección hospitalaria cruzada suele deberse fundamentalmente a la vulneración de normas básicas de asepsia por el personal sanitario.

Las infecciones hospitalarias mas habituales hoy en día son: *Staphylococcus aureus* meticilinresistente , cepas de *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, etc.

A nivel europeo se están elaborando mapas de resistencias bacterianas, con el fin de analizar las diferencias por países, debidas a los diferentes hábitos de utilización de fármacos lo que conlleva a señalar que hay tratamientos eficaces en algunos países que no lo son en otros.

La instauración de tratamientos empíricos aprovechando los análisis microbiológicos puede ayudar a seleccionar el antibiótico más eficaz.

RESISTENCIA A LOS ANTIBIOTICOS

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) es uno de los problemas de salud pública más grave del mundo. Muchos de los agentes infecciosos que causan enfermedades han dejado de responder a los antimicrobianos de uso común. El problema es tan grave que si no se emprende una acción concertada a escala mundial corremos el riesgo de regresar a la era preantibiótica.⁶⁸

Los antibióticos son sustancias producidas por hongos y bacterias capaces de destruir a otras bacterias sin afectar a las del huésped.

Desde la aparición y desarrollo de los primeros antibióticos en el siglo pasado, la humanidad se ha defendido de manera eficiente frente a las diversas bacterias causantes de enfermedades.⁶⁹

La introducción de la Penicilina y el posterior desarrollo de nuevas moléculas con actividad antibiótica, creó la falsa ilusión de que podríamos controlar las infecciones bacterianas, pero los microorganismos han desarrollado características específicas que impiden que puedan ser dañadas por determinados principios activos, creándose así lo que conocemos como resistencia a los antibióticos.

La gran efectividad de los tratamientos con antibióticos, se ve amenazada debido a que las bacterias se están adaptando a los antibióticos modernos creando resistencias (defensas frente a la droga) frente a principios activos que hasta el momento habían sido efectivos.

Algunas bacterias genéticamente poseen algún elemento que las protege de la acción de los antibióticos y que pueden ser la base de las resistencias a antibióticos.

Las bacterias han desarrollado a lo largo de su enfrentamiento con las sustancias antibióticas una serie de mecanismos para sobrevivir, como la producción de enzimas destructoras de antibióticos, sistemas de expulsión, cambios en la estructura de la molécula antibiótica.^{70 29}

La resistencia más importante es la que denominamos resistencia adquirida, mediante la cual una bacteria previamente sensible a un antibiótico obtiene o desarrolla mecanismos adaptativos que la permiten sobrevivir en su presencia (destacando el caso del *Micobacterium tuberculosis*, lo que obligó a combinar varios antibióticos para ser efectivos).

La resistencia a antibióticos no es algo nuevo ya que desde que se empezaron a utilizar las terapias con antibióticos aparecieron resistencias a los antibióticos. Al principio se reconoció como una curiosidad científica y luego como una amenaza a la eficacia al tratamiento.

El desarrollo de nuevas familias de antimicrobianos en las décadas de 1950 y 1960 y las modificaciones de estas moléculas en las de 1960 y 1980, nos indujeron a creer que siempre podíamos adelantarnos a los agentes patógenos. La generación de nuevos medicamentos se está estancando lo que dificulta para combatir los problemas mundiales de la farmacorresistencia.

La utilización de antimicrobianos es la causa principal de la resistencia. Las resistencias son el resultado del uso excesivo que se hace en muchas partes del mundo, en particular para combatir infecciones menores, de un uso incorrecto por falta de acceso a un tratamiento apropiado y de una subutilización debida a la falta de recursos para terminar los tratamientos.

La resistencia empieza a verse como un problema social, cuestan dinero, medios de subsistencia y vidas humanas y amenazan con socavar la eficacia de los programas de atención a la salud.

En la resolución WHAS51.17 ⁷¹ de la asamblea mundial de la salud se insta a los estados miembros a adoptar medidas encaminadas a promover la utilización apropiada y costoeficaz de los antimicrobianos, a prohibir la distribución sin la prescripción de un profesional, a prevenir la propagación de la infección, evitando la propagación de gérmenes resistentes y a reducir la utilización de antimicrobianos en la cría de animales destinados al consumo.

La resistencia a antimicrobianos se ha convertido en un problema clínico, epidemiológico y de salud en todo el mundo. Un mundo globalizado en el que debido a movimientos tanto de personas como de alimentos se facilita la transmisión de resistencias.^{72 8}

Las consecuencias derivadas de la resistencia a antibióticos son variadas. Las infecciones bacterianas son más difíciles de tratar con lo que en ocasiones se generan procesos patológicos más largos y más graves, mayores periodos de contagio, aparición de efectos secundarios e ingresos hospitalarios más prolongados con el consiguiente aumento de costes.

La resistencia a antibióticos se puede dar por cinco mecanismos:

- 1.- Inactivación o modificación del medicamento.
- 2.- Alteración del sistema diana del Antibiótico.
- 3.- Alteración de la ruta metabólica inhibida por el medicamento.
- 4.- Expulsión del antibiótico del interior de la bacteria antes de que alcance la diana.
- 5.- Producción del mecanismo que diluye o reduce la acumulación de antibiótico.

Las resistencias adquiridas por un microorganismo son transmitidas a nivel genético a todas las producidas por división celular y además pueden transmitirse a otras bacterias de las que no son progenitoras a través de fragmentos de cromosoma plásmidos, trasposones etc., que proveen a otras bacterias de elementos capaces de ser codificados ^{70 29} y adquirir esas resistencias. Esta capacidad ha hecho que en las infecciones comunitarias y hospitalarias se hayan desarrollado resistencias a antibióticos a los que esas bacterias antes eran sensibles.

Algunas infecciones están producidas por bacterias con cierta heterogeneidad respecto a la sensibilidad, encontrándose al tiempo bacterias sensibles y bacterias resistentes a un determinado antibiótico, de tal manera que ante la acción

antibiótica las sensibles desaparecen y las resistentes, por pocas que sean, ocupan ese espacio pasando a ser todas resistentes.

Otra forma de resistencia es la que aparece a partir de bacterias sensibles a un determinado antibiótico, por mutación propia o por algún mecanismo de transferencia de material genético de otras bacterias.

La mayoría de las bacterias Gramnegativas como Grampositivas contienen plásmidos que confieren resistencias, causantes tanto de las infecciones hospitalarias como de las comunitarias. Los plásmidos son en realidad trozos de ADN, de distintos tamaños, que no son esenciales para la supervivencia de la bacteria.

Los plásmidos no solo tienen esta capacidad de transmitir resistencias, sino que también pueden contener genes que les permitan metabolizar sustancias capaces de generar energía, nutrientes o protección contra metales, etc.

Existen tres formas de intercambio genético entre bacterias:

1. Transformación: El ADN se adquiere directamente del medio ambiente.
2. Conjugación: Por contacto entre dos bacterias.
3. Transducción: Un virus bacteriófago, transfiere los genes entre bacterias compatibles.

A partir de estas formas se produce una recombinación genética, dando lugar a un nuevo genotipo.

En el ámbito hospitalario se han propuesto una serie de estrategias para controlar y reducir el incremento de las resistencias bacterianas:

1. Monitorización del consumo de antibióticos.
2. Estudio de los hábitos de prescripción.

3. Análisis de las tendencias de la resistencia de los diferentes organismos.

La farmacología aplica el razonamiento, métodos y conocimiento epidemiológico al estudio de los usos y efectos de los medicamentos en la población humana.

Los estudios de sensibilidad bacteriana a los antibióticos suponen un dato objetivo sobre la actividad de un determinado antibiótico frente a la bacteria identificada.

Para predecir la eficacia a nivel clínico de los antibióticos deben tenerse en cuenta también sus cualidades farmacodinámicas y farmacocinéticas.^{8 36}

El estudio del medicamento a escala social es debido por un lado a la industrialización del medicamento y por otro al acceso generalizado de la población a los antibióticos como bien de consumo.

Los medicamentos en general son un determinante de la salud de las poblaciones, por tanto puede considerarse el consumo de medicamentos un indicador de la prevalencia de ciertas enfermedades.⁷³

Al mismo tiempo los medicamentos pueden ser también causa de enfermedad, estimándose en el 30% de todos los hospitalizados el uso de medicamentos por inadecuada selección del mismo, por reacciones adversas, interacciones, sobredosis, bajas dosis, etc.

Es cada vez más frecuente que los estudios farmacoepidemiológicos se ocupen también de medir la efectividad y eficiencia de los medicamentos en un contexto clínico real.

Existe una relación causa-efecto entre el consumo de antibióticos y el desarrollo de resistencias a estos fármacos. Esta relación es compleja, no siempre bien

conocida y en ocasiones condicionada por otros factores no siempre bien establecidos.

Saber como y cuantos medicamentos se usan para intentar modificar su inadecuada administración es uno de los grandes objetivos de la farmacoepidemiología.

La aparición de nuevos principios han venido a paliar algunos de los problemas de resistencia bacteriana, pero no podemos prever la capacidad ni la rapidez adaptativa de las bacterias por lo que sería conveniente establecer estrategias que ayuden a combatir estos problemas como la reducción del consumo innecesario, la utilización del antibiótico apropiado, la vigilancia epidemiológica, el conocimiento detallado de la situación respecto de las resistencias bacterianas y su tendencia evolutiva, la elaboración de protocolos de tratamiento empírico etc., pueden ayudar en gran manera.^{74 75 10 11}

Los antibióticos se usan para consumo humano, veterinario, agrícola e industrial.

La utilización de antibióticos en la industria agropecuaria tiene una importancia poco conocida. La mitad (en peso) de los antibióticos de nuestro país se utiliza en los piensos animales.

Los antibióticos de uso veterinario tienen dos fines principales. Uno como profiláctico y terapéutico; y otro como promotor de crecimiento. Este uso tiene gran importancia en la aparición de resistencias (aislamientos animales de *Salmonella* y *Campylobacter*).

La eliminación de excrementos y restos animales produce además un impacto ecológico, lo que plantea un gran problema medioambiental y de salud pública.

La utilización de antibióticos en animales (dieta) y en la producción agrícola pueden conducir a la resistencia de los antibióticos incluyendo a las bacterias que

provocan procesos infecciosos humanos (*Salmonella*, *E. coli*, *Enterococcus* etc.) y que son adquiridas por la cadena alimentaria.

Desde la introducción de los antibióticos, se ha constatado a nivel mundial un aumento de las resistencias debida al uso masivo de estas sustancias.

Aunque la resistencia a los antibióticos por parte de los microorganismos es algo probablemente inevitable, podemos afirmar que hay una relación lineal entre consumo y resistencia.⁷⁶

Las diferencias que podemos encontrar en el consumo de antibióticos en una determinada comunidad se deben a gran número de factores:

1. Nivel de prevalencia de las patologías infecciosas presentes en la comunidad.
2. Boletín epidemiológico y microbiológico semanal.
3. CMBD. Que recoge los datos de patologías tratadas en los hospitales y la morbilidad.
4. Estudio de patologías completas.
5. Datos de mortalidad.
6. Características sociodemográficas:
 - Edad de la población.
 - Nivel socioeconómico.
 - Densidad de la población.
 - Costumbres y aspectos geográficos.
7. Características de los prescriptores.
8. Características de los pacientes respecto de la salud.

España es considerada como uno de los países de la Unión Europea con mayores tasas de resistencia bacteriana, sobre todo en patógenos comunitarios (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *E. coli*, *Salmonella*).

El aumento de las resistencias bacterianas en España se debe al excesivo consumo de antimicrobianos en épocas pasadas y la distribución de grupos terapéuticos.

El *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina es hoy muy común en los hospitales. En los años 40 del siglo pasado era una bacteria muy sensible a la Penicilina y sin embargo en la actualidad casi todas las cepas de esta bacteria son penicilín resistente.

En los 90 se detectan en España cepas de *S. pneumoniae* resistentes a Penicilina. La resistencia del *S. pneumoniae* a Macrólidos ha pasado de los 80 con un 1% de resistencia a un 17% en la actualidad.

Según la Encuesta Nacional de Salud los antibióticos suponen el 10% del gasto farmacéutico:

1. Cefalosporinas 3%.
2. Macrólidos 2,5%
3. Quinolonas 2%.

En el medio hospitalario uno de cada tres pacientes tiene tratamiento antibiótico.

CONSUMO DE ANTIBIOTICOS

La posibilidad de medir el consumo de antimicrobianos en la población es una manera de evaluar la aparición de resistencias y su utilización justificada o no.

Las DDD, surgen en 1975. La Norsk Medisinaldepot publicó una lista de DDD (dosis diarias definidas) de medicamentos registrados en Noruega.

Las DDD permiten averiguar el contenido cuantitativo en gramos y con esos datos valorar su relación con la disminución de resistencias.

Existe un sistema internacional de agrupación de medicamentos (continuamente en revisión) conocido como la EPhMRA (European Pharmaceutical Mor Research Associati6n).

Esta clasificaci6n se basa en una divisi6n inicial de los medicamentos en grupos terap6uticos designados por letras. En el caso de los antibi6ticos en el grupo J01.

1. J01A- Tetraciclinas.
2. J01B- Cloranfenicol.
3. J01C- Penicilinas.
4. J01D- Cefalosporinas.
5. J01E- Rifampicina.
6. J01F- Macr6lidos.
7. J01G- Estreptomicina.
8. J01H- Aminogluc6sidos.
9. J01K- Fosfomicina, Eritromicina

Los estudios comparativos necesitan unidades de medida utilizadas por todos. La utilización de las DDD permite establecer datos comparativos entre medicamentos.

Las DDD se obtienen a partir de las dosis diarias que se indican en cada medicamento, considerándose como unidad técnica de medida para comparar consumos o costes.

Las DDD deberían establecerse como una medida estándar, con un mismo numerador y denominador según sea para medición de consumo en hospitales o fuera del hospital.

DDD HOSPITALARIA:

$$DDD \times 100 \text{ Estancias} = \frac{\text{Consumo total en grs} \cdot 100 \text{ estancias}}{DDD \cdot n^{\circ} \text{ de estancias} \cdot 365 \text{ días}}$$

Indica el número de pacientes que se encuentran bajo ese tratamiento antibiótico por cada 100 estancias.

FACTORES QUE INFLUYEN EN EL CONSUMO INADECUADO DE ANTIBIOTICOS ^{77 33}

Falta de información de los perfiles farmacoterapéuticos de los antimicrobianos.

Falta de comunicación a los prescriptores sobre aspectos diagnósticos y terapéuticos de las infecciones comunitarias.

Falta de acceso al diagnóstico microbiológico y de datos sobre resistencia bacteriana.

A pesar de la gran importancia de los antimicrobianos, su empleo no siempre es el adecuado, siendo en ocasiones infrautilizado y otras utilizados de manera excesiva o inadecuada.

Entre el 20% y el 40% de los pacientes ingresados en los hospitales son tratados con antimicrobianos tanto como profilaxis o como terapéutica.

Existen estudios que constatan el uso de antimicrobianos sin necesidad.

También errores en la selección del fármaco en la dosis o en la duración del tratamiento.

Cabe destacar la aplicación de antimicrobianos de amplio espectro a altas dosis en un intento de garantizar el mejor tratamiento, sobre todo cuando el enfermo tiene una situación inestable.

Una mejor utilización de los antibióticos probablemente prevendría la aparición de resistencias bacterianas.

Las actuaciones para controlar y preservar la aparición de resistencias bacterianas deben llevarse a cabo a diferentes niveles.⁷⁸

1. Prevenir las enfermedades infecciosas y su transmisión.
2. Diagnósticos precisos de las infecciones.
3. Uso apropiado de los antibióticos.
4. Cuidar los hábitos de prescripción.
5. Cuidar la prevención de enfermedades nosocomiales.
6. Educar al paciente sobre el consumo, dosis y duración de los tratamientos.

Si bien los antimicrobianos se utilizan fundamentalmente en la comunidad, su uso es mucho más intensivo en los hospitales, por lo cual revisten una importancia especial para contener la resistencia a los antimicrobianos. En los hospitales es fundamental desarrollar sistemas integrados para mejorar el uso de antimicrobianos, reducir la incidencia y la propagación de infecciones hospitalaria (nosocomiales).

Para prevenir la aparición de resistencias bacterianas a nivel hospitalario se están creando equipos multidisciplinares que establecen medidas como:

Comités que cuidan el manejo de antibióticos y su uso.

Programas específicos de control de la infección nosocomial.

Seguimiento de los estudios microbiológicos.

Evaluación, mediante indicadores de resistencias, incidencias de infección nosocomial, etc, para comprobar la efectividad de los protocolos y políticas de antibióticos.

Guías de tratamiento empírico de antibióticos.

Protocolos de actuación para evitar la diseminación de bacterias entre pacientes hospitalizados.^{77 33}

La vigilancia de resistencias locales y regionales es de gran importancia para la práctica clínica, ya que permite al facultativo conocer los patrones de resistencia de su zona y guiarse en el tratamiento antibiótico empírico.

POLITICA DE ANTIBIOTICOS

Es el conjunto de ideas y medidas que ayudan a mejorar las indicaciones y buen uso de los fármacos minimizando sus efectos indeseables y adecuando su coste, sin sacrificar la calidad asistencial al enfermo.^{11 32}

El uso de antimicrobianos está influido por la interrelación entre conocimientos, expectativas e interacción entre el que prescribe y el paciente, incentivos económicos, características del sistema sanitario y el entorno reglamentario.

La estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos, proporciona un marco de intervenciones encaminadas a desacelerar la aparición y reducir la propagación de los microorganismos resistentes a los antimicrobianos mediante las siguientes medidas⁴⁷:

- Reducción de la carga de morbilidad y de la propagación de la infección.
- Mejora del acceso a los antimicrobianos apropiados.
- Mejora de la utilización de antimicrobianos.
- Fortalecimiento del sistema de salud y de su capacidad de vigilancia.
- Cumplimiento de los reglamentos y de la legislación.
- Fomento del desarrollo de nuevos medicamentos y vacunas apropiadas.

JUSTIFICACION

Se hace cada día más necesaria, frente a las infecciones bacterianas tanto comunitarias como hospitalarias, la utilización de los antimicrobianos de la manera más eficiente y eficaz posible.

La tendencia de los últimos años demuestra que las resistencias bacterianas son cada vez más y más variadas ante los antimicrobianos de uso habitual.

La evaluación del consumo de antibióticos y su relación directa con la aparición de resistencias bacterianas es una preocupación creciente a muchos niveles del ámbito sanitario.

El uso indiscriminado de antimicrobianos aumenta el riesgo de reacciones adversas por dichos fármacos y eleva el gasto farmacéutico.

El gasto en antimicrobianos de un hospital llega a constituir el 25-30% del gasto de los medicamentos consumidos.

Una de las formas para optimizar y racionalizar el consumo de antibióticos será el conocimiento del uso de los mismos y las variaciones y tendencias de prescripción a lo largo del periodo.

La pretensión es:

- Racionalizar el uso para reducir el aumento de resistencias.
- **Reducir el gasto a través, por un lado de la disminución del tiempo de estancias hospitalarias y por otro del menor consumo de fármacos.**

- Estudiar la evolución del consumo de antimicrobianos en el periodo 2006-2010
- Analizar la evolución de los microorganismos aislados
- Relacionar el consumo de antimicrobianos con la aparición de resistencias bacterianas.
- Determinar el consumo de los antimicrobianos y su relación con la aparición de resistencias frente a cada uno de los microorganismos.

MATERIAL Y MÉTODO

DISEÑO DE ESTUDIO

Estudio descriptivo retrospectivo transversal realizado durante el periodo comprendido entre los años 2006 y 2010, ambos inclusive.

POBLACION

Pacientes ingresados en el Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla (HCD) durante el periodo 2006-2010.

MUESTRA

No fue necesario realizar un muestreo. Se procesaron inicialmente todos los datos disponibles por el HCD en el periodo 2006-2010.

Datos microbiológicos: se obtuvieron, del programa Omega 2000, 14095 aislamientos registrados por el Servicio de Microbiología del HCD durante el periodo 2006-2010. De todos ello, fueron seleccionados 7407 correspondientes a pacientes hospitalizados. Se excluyeron 2379 por ofrecer historias incompletas, quedando 5028 aislamientos para el presente estudio.

Consumo de antimicrobianos: Los datos fueron cedidos por el Servicio de Farmacia del HCD y extraídos a nivel informático del programa ARBOR del que se han recogido. Se obtuvieron 349 presentaciones farmacéuticas antimicrobianas. Posteriormente fueron agrupadas en 78 principios activos.

Resistencias bacterianas: de los 78 principios activos, fueron seleccionados los 30 testados por el Servicio de Microbiología del HCD para el estudio de sensibilidad antimicrobiana

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes hospitalizados en el HCD de ambos sexos, sin límite de edad y con infección bacteriana contrastada por cultivo microbiológico y tratada en el Centro.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes con historias clínicas incompletas o de dudosa filiación.

VARIABLES A ESTUDIO

INDEPENDIENTE:

Años de estudio: variable politómica (2006 a 2010).

DEPENDIENTES:

1. Consumo de Antimicrobianos: cuantitativa continua en dosis diaria definida en gramos (DDD).

El cálculo de las DDD hospitalarias indica el número de pacientes que se encuentran en ese tratamiento antibiótico por cada 100 estancias y día. (DDD= Dosis diaria definida para adultos por día).

Consumo anual del fármaco X 100:

$$DDD \times 100 \text{ Estancias} = \frac{\text{Consumo total en grs} \cdot 100 \text{ estancias}}{DDD \cdot n^{\circ} \text{ de estancias} \cdot 365 \text{ días}}$$

2. Consumo antimicrobianos según criterio protocolo EPINE (politómica): cefalosporinas 3ª generación, quinolonas, carbapenems, vancomicina y ampicilina
3. Resistencias bacterianas: dicotómica.
4. Microorganismos. (politómica) con 2 criterios:
 - Se incluyen todas las especies bacterianas identificadas.
 - Solo se analizan las que superan un mínimo de 20 aislamientos en el periodo de estudio.

Microorganismos de criterio EPINE 2011: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter spp*, *Salmonella spp*, *Enterococcus spp*, *Staphylococcus aureus*.

MATERIAL

Con carácter general se emplearon equipos informáticos varios y los programas para el procesamiento de los datos microbiológicos Omega 2000.

Equipo de identificación bacteriana Micro Scam Walk Away 96 Siemens®.

El programa informático para el registro de consumo de antimicrobianos fue el ARBOR

METODO

Datos microbiológicos:

Los datos microbiológicos –identificación y estudio de resistencias- procedentes del programa Omega 2000 fueron capturados como archivos en formato de texto (*.txt). Posteriormente se convirtieron a Microsoft® Office Excell 2010 en donde se realizó la depuración de los mismos. Consumo de antimicrobianos:

Partiendo del programa ARBOR fueron convertidos en formato Excel 2010, en donde se procesaron estadísticamente.

TRATAMIENTO ESTADISTICO.

Se emplearon las frecuencias absolutas y relativas porcentuales.

Como representaciones gráficas se usaron los diagramas de barras, cilindros y de líneas.

El proceso estadístico de los datos se realizó con el programa SPSS® v15 y Microsoft® Office Excel 2010.

RESULTADOS

EVOLUCIÓN DEL CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS

El primero de los objetivos planteados fue el análisis de la evolución del consumo de antimicrobianos durante el periodo 2006-2010.

Iniciamos el estudio con el análisis de los antimicrobianos B-lactámicos más utilizados en el centro.

Antimicrobianos B-lactámicos

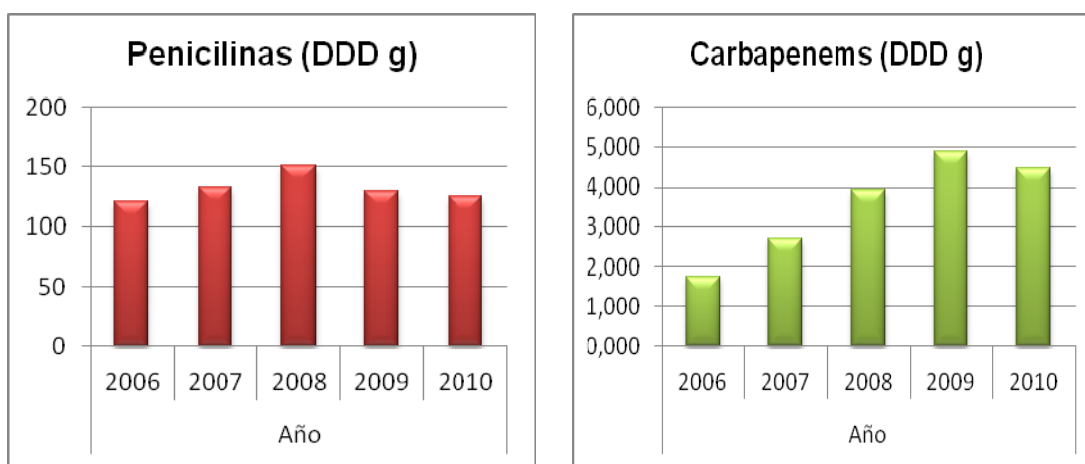


Gráfico 1.- Consumo de Penicilinas y Carbapenems durante el periodo 2006-2010, en DDD.

En el grupo de los antibióticos B-lactámicos, los más utilizados son las penicilinas con 661,277g. DDD., seguido de cefalosporinas y carbapenems.

De las penicilinas, las más utilizada es la Amoxicilina -clavulánico con 536,677 g. DDD., seguida de la Penicilina Benzatina con 76,364 g. DDD., la Amoxicilina con 22,765 g. DDD., y la Piperacilina tazobactam con 16,994 g. DDD.

En el conjunto de las penicilinas se observa un incremento del consumo desde 2006 hasta 2008 y desciende desde este año hasta 2010.

En el grupo de los Carbapenems con un consumo total de 17,716 g. DDD., Los más utilizados han sido el Imipenem con 7,081 g. DDD. y el Meropenem con 6,993 g. DDD.

En el consumo de Carbapenems se observa un ascenso desde 2006 hasta 2009 de 1,755 g. DDD. a 4,879 g. DDD. y un descenso en 2010 a 4,452 g. DDD.

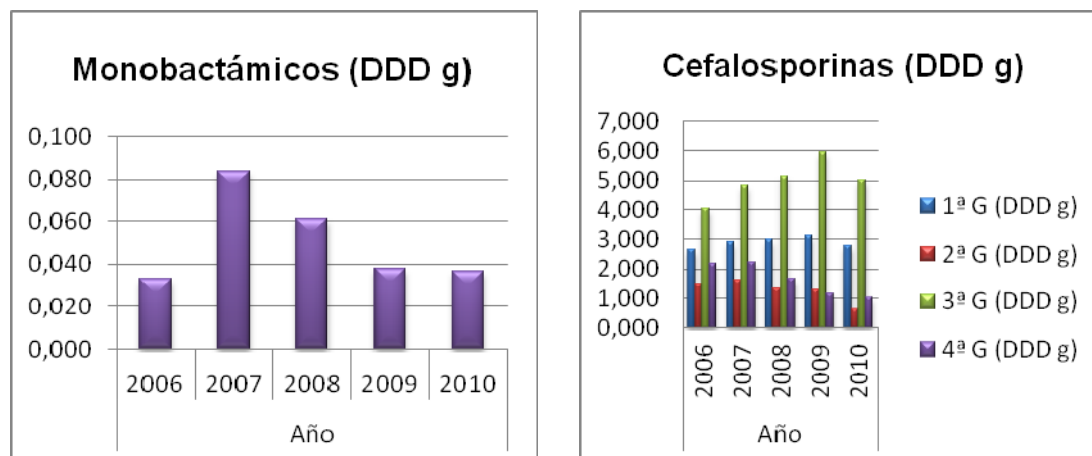


Gráfico 2.- Consumo de Monobactámicos y Cefalosporinas durante el periodo 2006-2010, en DDD.

Los monobactámicos, representados por el Aztreonam, tienen su mayor consumo en 2007 con 0,083 g. DDD., descendiendo hasta 2010 con 0,037 g. DDD. y con un consumo total para el periodo de 0,252 g. DDD.

En el periodo de estudio se observa un incremento del consumo de monobactámicos de los 0,033 g. DDD. del 2006 a los 0,083 g. DDD. del 2007 siendo este año el de mayor consumo para desde aquí descender ininterrumpidamente hasta 2010 hasta un consumo de 0,037 g. DDD.

Las cefalosporinas con 54,051 g. DDD., han tenido su mayor consumo en las cefalosporinas de 3ª generación con 24,970 g. DDD., sobre todo la Ceftriaxona con un consumo de 19,636 g. DDD. En las Cefalosporinas de 3ª generación el consumo asciende desde 2006 con un consumo de 4,002 g. DDD., hasta los 5,968 g. DDD., en 2009, para caer ligeramente en 2010 a los 5,017 g. DDD.

De las Cefalosporinas de 1ª. Generación con un consumo de 14,503g. DDD., ha sido la Cefazolina con 13,418 g. DDD., la más consumida. En las cefalosporinas de 1ª generación, se observa una curva mantenida con un consumo en 2006 de

2,665 g. DDD., para llegar al máximo consumo en con 3,109 g. DDD., en 2009 y descender de nuevo a los 2,797 g. DDD., del 2010.

De las cefalosporinas de 2ª generación con un consumo de 6,321 g. DDD., la Cefuroxima con 5,785 g. DDD., ha sido la de mayor consumo. Las Cefalosporinas de de 2ª generación tras un ligero ascenso de los 1,498 g. DDD., de 2006 a los 1,599 g. DDD., de 2007 desciende hasta 2010 para quedar en un consumo mínimo de 0,619 g. DDD.

Las Cefalosporinas de 4ª generación representadas por la Cefepima han tenido un consumo de 8.257 g. DDD. Las Cefalosporinas de 4ª generación al igual que las de 2ª generación ascienden de los 2,199 g. DDD, de 2006 a los 2,233 g. DDD. del 2007 para descender hasta 2010 a 0,999 g. DDD.

Antibióticos No B-lactámicos

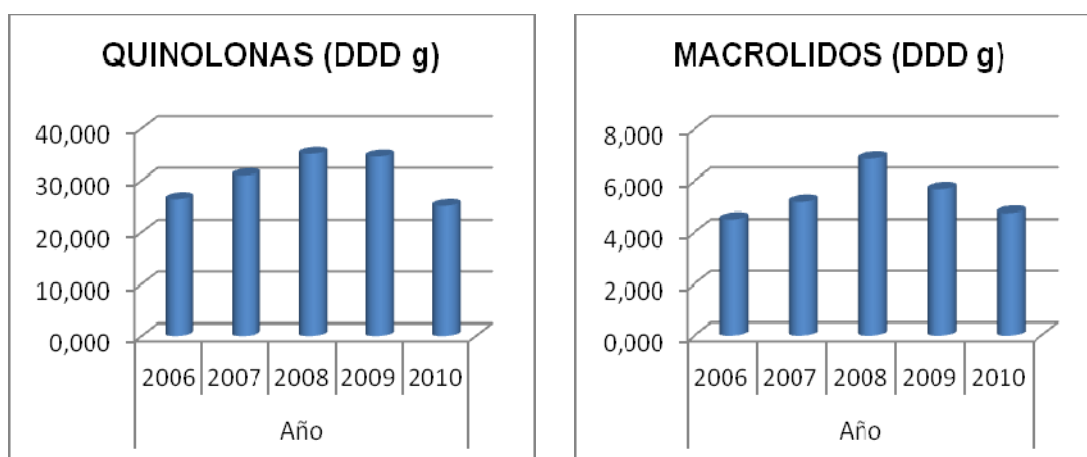


Gráfico 3.- Consumo de Quinolonas y Macrólidos durante el periodo 2006-2010, en DDD.

Entre los antibióticos no B-lactámicos, el grupo más consumido en el periodo ha sido el de las Quinolonas, con un consumo total de 152,210 g. DDD. siendo el Levofloxacino con 111,116 g. DDD. y el Ciprofloxacino con 30,636 g. DDD. los más consumidos. En el consumo de Quinolonas se observa un ascenso desde 2006 con un consumo de 26,331 g. DDD. hasta 2008 con 35,186 g. DDD. y un descenso hasta los 25,055g. DDD de 2010.

Entre los Macrólidos con un consumo total de 26,988 g. DDD. la Azitromicina ha sido el más consumido con 18,388 g. DDD. La curva de consumo presenta un ascenso desde 2006 con 4,757 g. DDD. hasta 2008 con 6,867 g. DDD., y un descenso hasta 2010 con 4,507 g. DDD.

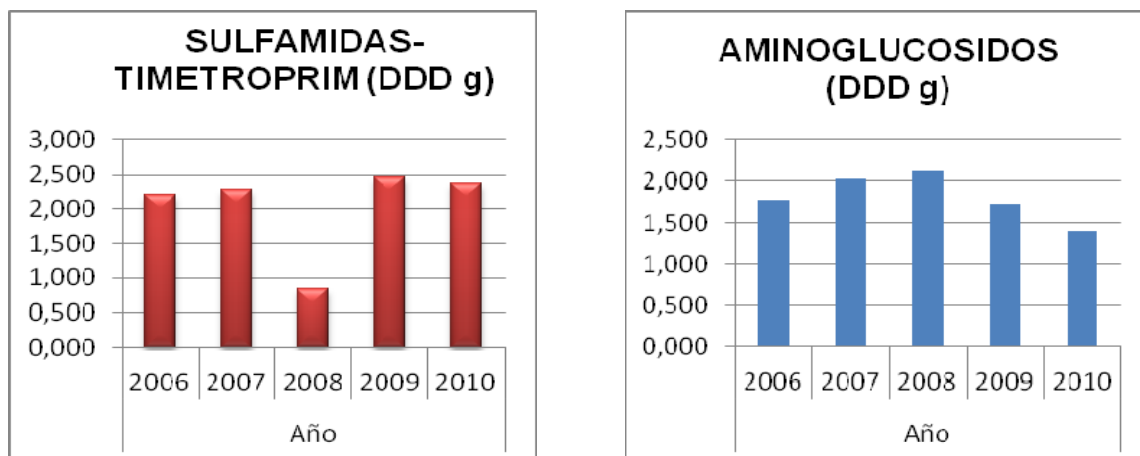


Gráfico 4.- Consumo de Sulfamidas y Aminoglucósidos durante el periodo 2006-2010, en DDD.

Las sulfamidas con un consumo de 10,147 g. DDD. en el periodo, han tenido en el Trimetroprim con 9,325 g. DDD. como la más consumida. La curva presenta un consumo mantenido en 2006 y 2007 con 2,206 g. DDD. y 2,272 g. DDD. respectivamente, una caída en 2008 hasta los 0,834 g. DDD. y un ascenso en 2009 con 2,465 g. DDD. que se mantiene en 2010 con 2,370 g. DDD.

Los aminoglucósidos con un consumo total de 9,027 g. DDD. en el periodo 2006-2010, han tenido como el más consumido la Gentamicina con 4,409g. DDD., seguido de la Amikacina con 3,291 g. DDD. La curva de consumo presenta un ascenso suave desde 2006 con 1,771 g. DDD. hasta 2008 con 2,112 g. DDD. y una caída hasta los 1,403 g. DDD. en 2010.

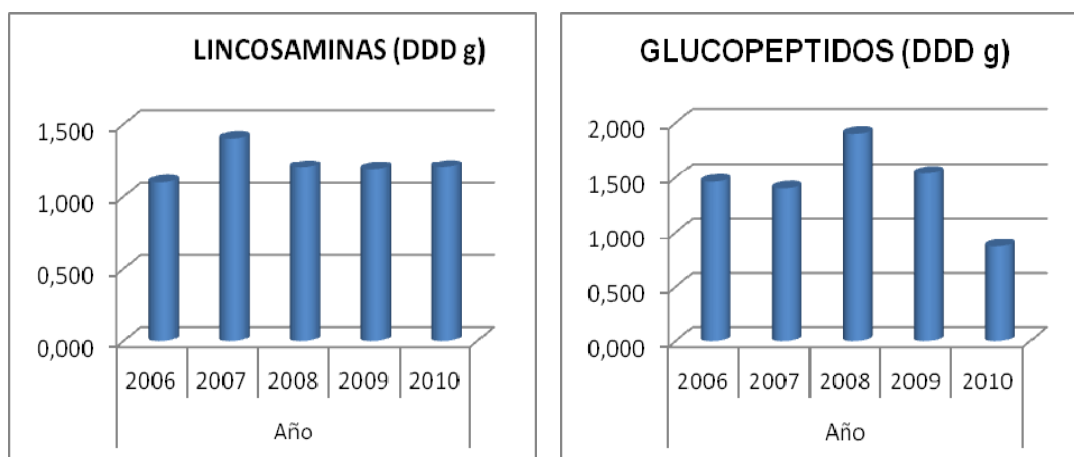


Gráfico 5.- Consumo de Lincosaminas y Glucopéptidos durante el periodo 2006-2010, en DDD.

Las Lincosaminas, representadas por la Clindamicina con un consumo de 6,083 g. DDD. Se mantiene estable el consumo durante el periodo con un consumo entre los 1,097 g. DDD. en 2006 y los 1,201 g. DDD. en 2010, pero con un ligero ascenso en 2007 hasta los 1,402g. DDD.

Los Glucopéptidos con un consumo total en el periodo de 7,164 g. DDD., han repartido su consumo con 3,196 g. DDD la Teicoplanina y 3,968 g. DDD. la Vancomicina. Los Glucopéptidos presentan una curva de consumo mantenida durante 2006 y 2007 con 1,461 y 1,399 g. DDD. respectivamente, con un ascenso a 1,901 g. DDD. en 2008 para caer el consumo hasta 2010 a 0,866 g. DDD.

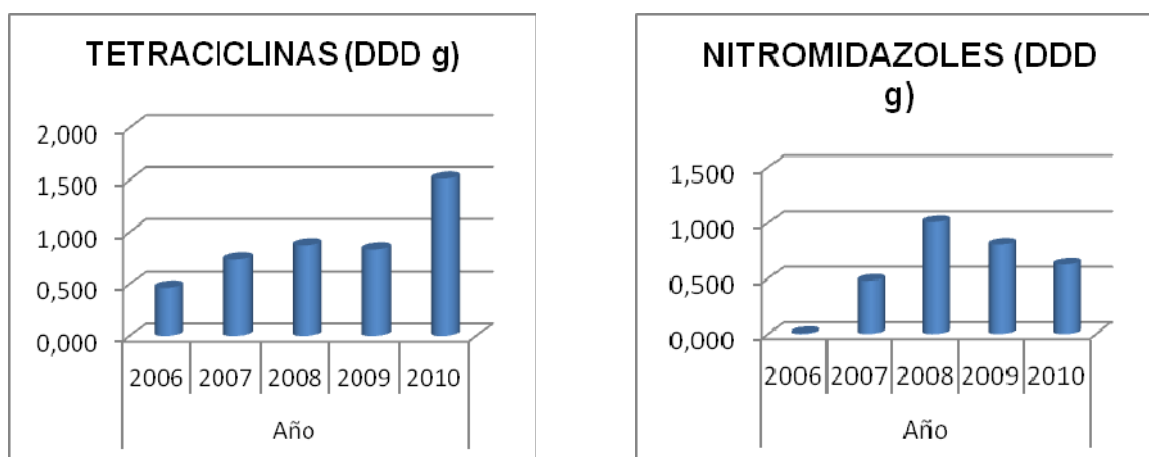


GRÁFICO 6.- CONSUMO DE TETRACICLINAS Y NITROMIDAZOLES DURANTE EL PERIODO 2006-2010, EN DDD.

La Tetraciclinas, en total se han consumido 4,417 g. DDD. durante el periodo. El mayor consumo le ha correspondido a la Doxyciclina con 3,244 g. DDD.

La curva de consumo inicia con 0,464 g. DDD. en 2006 para ascender hasta los 0,873 g. DDD. en 2008, se mantiene el consumo en 2009 y asciende hasta los 1,512 g. DDD. en 2010.

Los Nitromidazoles, con un consumo total de 2,930 g. DDD. han tenido su principal representante en el Metronidazol con un consumo de 2, 927 g. DDD. La curva presenta un ascenso claro desde los 0,008 g. DDD. de 2006 hasta los 1,009 g. DDD. de 2008 y un descenso continuado hasta los 0,629 g. DDD. en 2010.

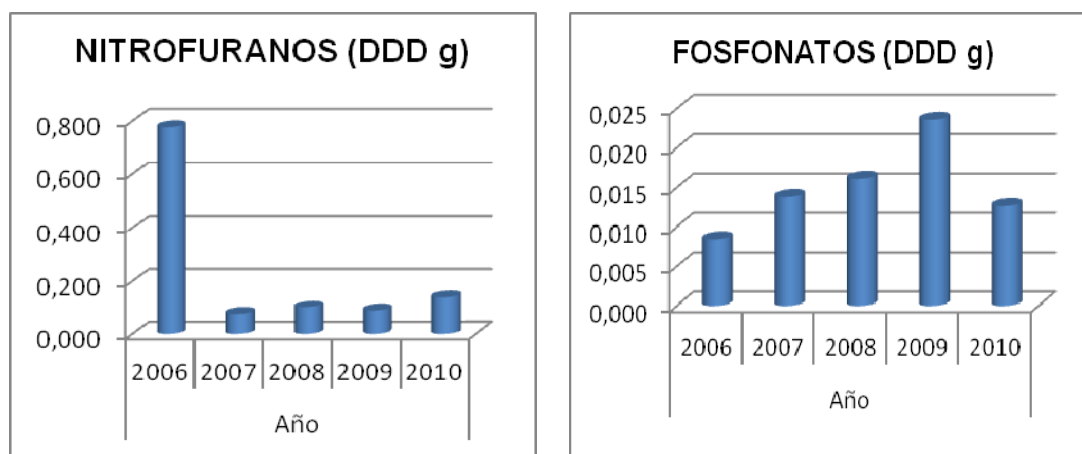


Gráfico 7.- Consumo de Nitrofuranos y Fosfonatos durante el periodo 2006-2010, en DDD.

Los Nitrofuranos, cuyo representante es la Nitrofurantoina ha tenido un consumo total de 1,175 g. DDD. con un consumo máximo de 0,778 g. DDD. en 2006 para caer el consumo el resto del periodo a cifras como los 0,073 g. DDD. de 2007 o los 0,141 g. DDD. de 2010.

Los Fosfonatos, representados por la fosfomicina han tenido un consumo total de 0,075 g. DDD. con una curva de consumo ascendente desde los 0,008 g. DDD. de 2006 hasta los 0,024 g. DDD. de 2009 y caída en 2010 a 0,013 g. DDD.

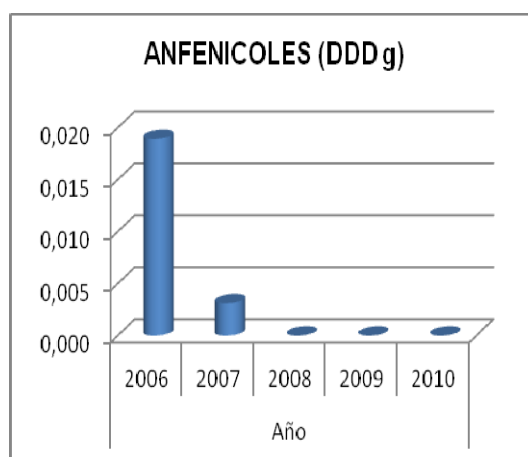


Gráfico 8.- Consumo de Anfénicoles durante el periodo 2006-2010, en DDD.

Los Anfenicoles cuyo representante es el Cloranfenicol con un consumo total de 0,022 g. DDD. solo han sido consumidos en 2006 y 2007 con un consumo de 0,019 g. DDD. y 0,003 g. DDD. respectivamente.

OTROS ANTIBIOTICOS

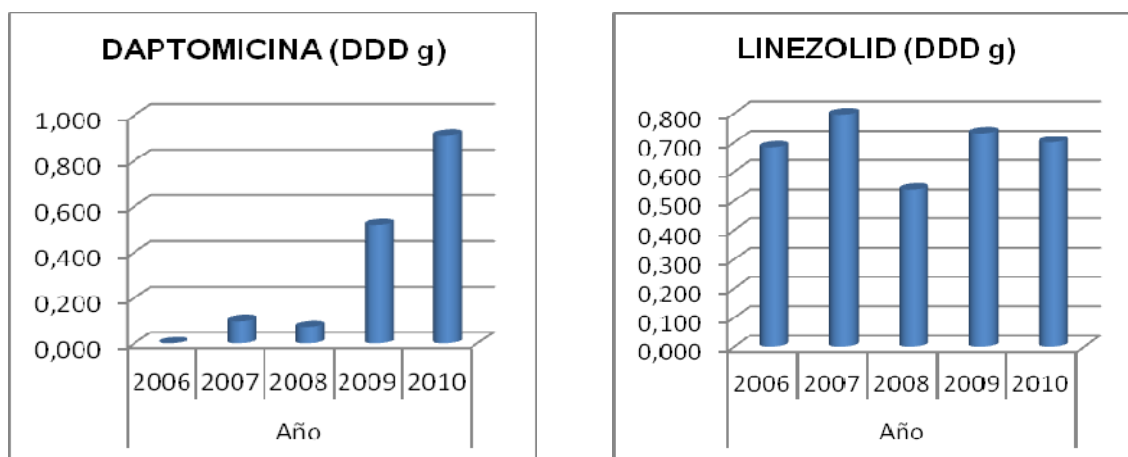


Gráfico 9.- Consumo de Daptomicina y Linezolid durante el periodo 2006-2010, en DDD.

La Daptomicina, no fue consumida en 2006, iniciándose el consumo con 0,098 g. DDD. en 2007, para desde este año iniciarse un ascenso en el consumo hasta los 0,910 g. DDD. de 2010 y con un consumo total para el periodo de 1,603 g. DDD.

El Linezolid, mantiene una curva de consumo entre los 0,683 g. DDD. de 2006 y los 0,700 de 2010 con un consumo total en el periodo de 3,450 g. DDD.

ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN DE LOS MICROORGANISMOS AISLADOS

En el periodo 2006-2010 se han analizado un total de 5028 aislamientos, detectando un ascenso claro del número de aislamientos desde 2006 con 673 aislamientos (13%), 1027 aislamientos en 2007, el pico más alto del lustro esta en 2008 con 1212 (24%), se mantiene el 2009 con 1187 (23%) y un nuevo descenso en 2010 con 929 aislamientos (18,5%).

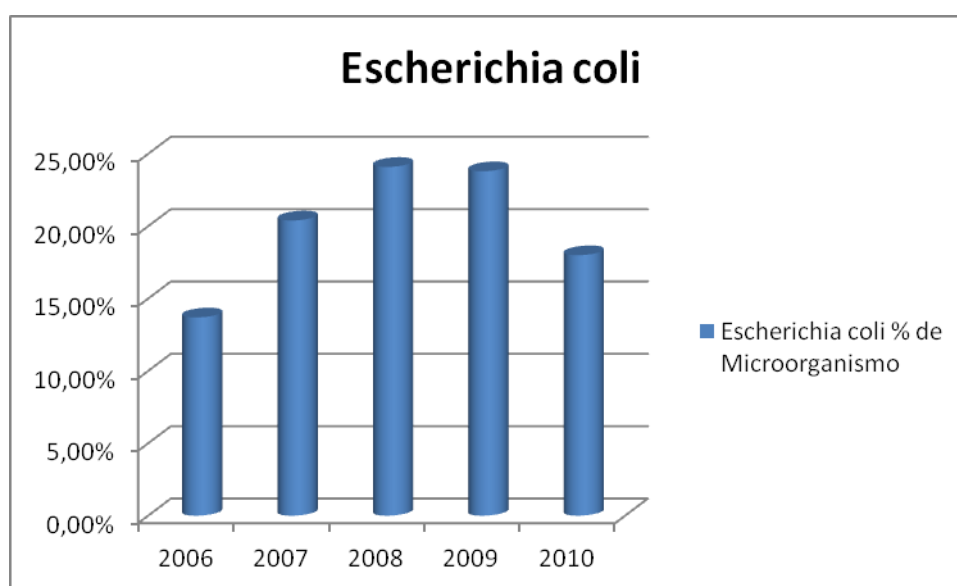


Gráfico 10.- Representación gráfica de las frecuencias relativas (%) del *Escherichia coli* durante el periodo 2006-2010

Atendiendo a los microorganismos más representados, el que aparece en un mayor número de aislamientos es *Escherichia coli* con 1401 aislamientos. En el conjunto del periodo su menor aparición es en 2006 con el 13,7% del periodo ascendiendo año a año hasta 2008 con 24% y desciende hasta 2010 con el 18% del periodo. Las frecuencias relativas que expresan el porcentaje en cada año, se mantiene constante en todo el periodo entre el 27%-28%.

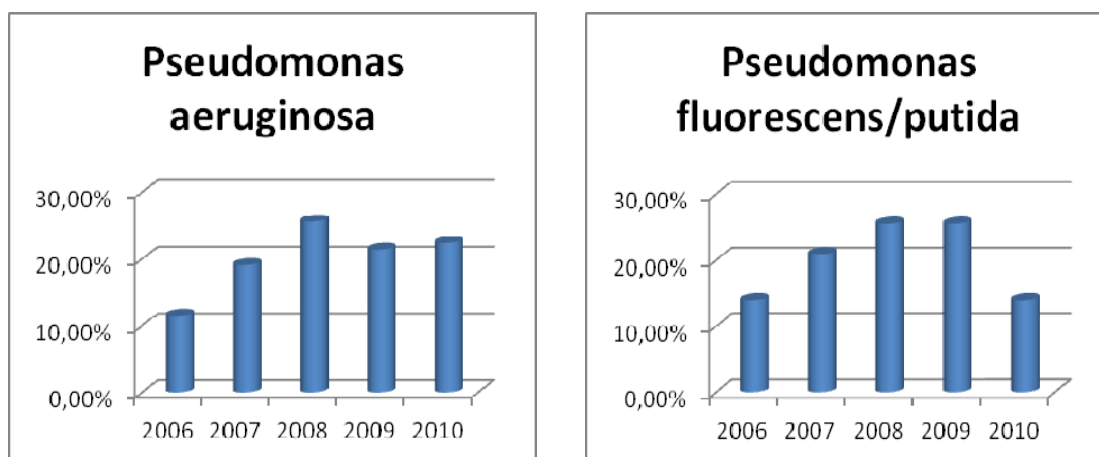


Gráfico 11. Representación gráfica de las frecuencias relativas (%) de las *Pseudomonas* durante el periodo 2006-2010.

Pseudomona aeruginosa con 434 aislamientos y *Sataphylococcus aureus* con 439, tienen una elevada presencia frente a los otros microorganismos.

La *Pseudomona aeruginosa*, en 2008 tiene el pico más alto con el 25,6% del periodo, observándose un claro ascenso desde 2006 y un ligero descenso desde 2008 hasta 2010. La frecuencia relativa es menos llamativa teniendo su mayor expresión en 2010 con el 10,4% siendo la menor en 2006 con el 7,4%.

La *Pseudomona fluorescens* tiene peso entre las pseudomonas con 43 aislamientos, con su mayor aparición en los años 2008 y 2009, aunque la frecuencia relativa se mantiene constante 0,9% de 2006 a 2009, con un descenso hasta el 0,6% en 2010.

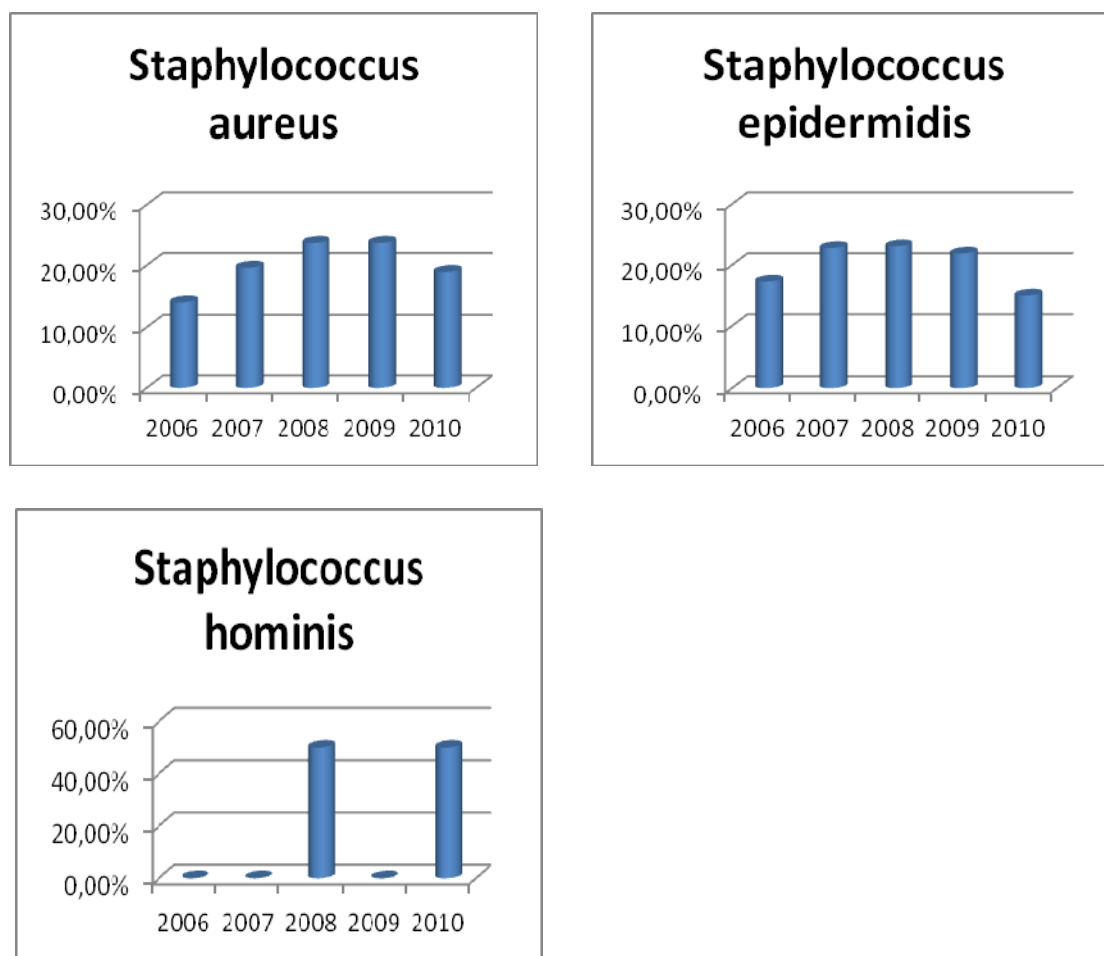


Gráfico 12.- Representación gráfica de las frecuencias relativas (%) de los *Staphylococcus* durante el periodo 2006-2010.

Staphylococcus Aureus, 439 aislamientos. Ascende en 2008 y 2009. La frecuencia relativa más alta 9,2%, aparece en 2006 a pesar de tener el número de aislamientos más bajo de los cinco años, manteniéndose constante los cuatro años restantes, 8,6%-8,9%.

El género *Staphylococcus* tiene con 347 aislamientos en el *S. epidermidis* otro representante de importancia, al igual que el *S. hominis* con 109 aislamientos. Al contrario que otros grupos sus mayores frecuencias relativas aparecen en los años 2006 y 2007.

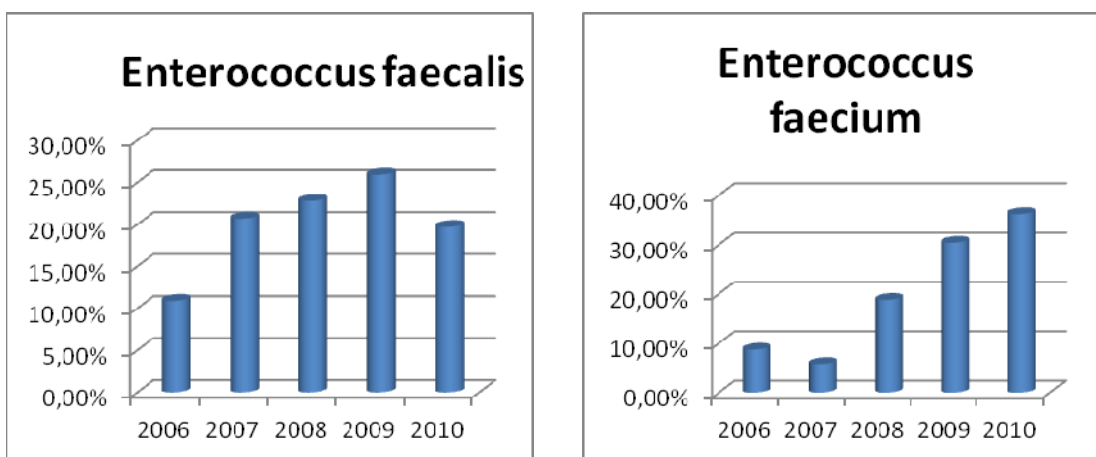


Gráfico 13.- Representación gráfica de las frecuencias relativas (%) del *Enterococcus* durante el periodo 2006-2010

El *Enterococcus faecalis* aparece con 386 aislamientos y representa el 7,7% del lustro. Aumenta desde 2006 paulatinamente hasta 2009 con el 25 % de los aislamientos del periodo y con un descenso en 2010 hasta el 19,7%.

El *Enterococcus faecium*, 69 aislamientos, aumenta durante todo el periodo desde 2006 a 2010, de 6 a 25 aislamientos, con un frecuencia relativa de 0,9% en 2006 a 2,7% en 2010, pero con un claro descenso en la frecuencia relativa en 2007 hasta 0,4%.

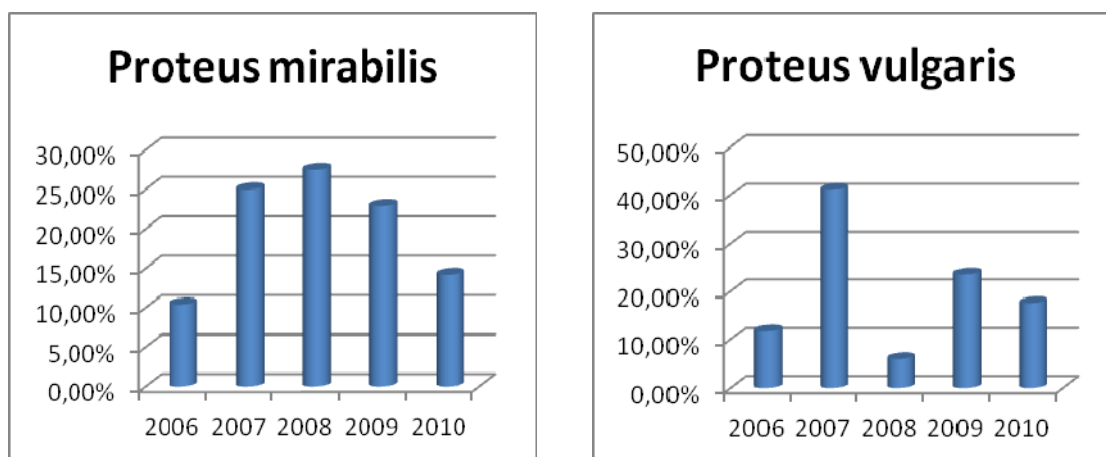


Gráfico 14.- Representación gráfica de las frecuencias relativas (%) del *Proteus* durante el periodo 2006-2010

Entre los *Proteus*, el *P. mirabilis* aparece en 240 aislamientos, con ascenso de 2006 a 2008 y descenso en 2009 y 2010. Las frecuencias relativas más altas se dieron en 2007 y 2008.

Dentro de la familia proteus, el *P. vulgaris* con 17 aislamientos rompe la tendencia con el mayor número de aislamientos en 2007 al igual que la mayor frecuencia relativa 0,7% frente al 0,1 – 0,3% del resto del periodo.

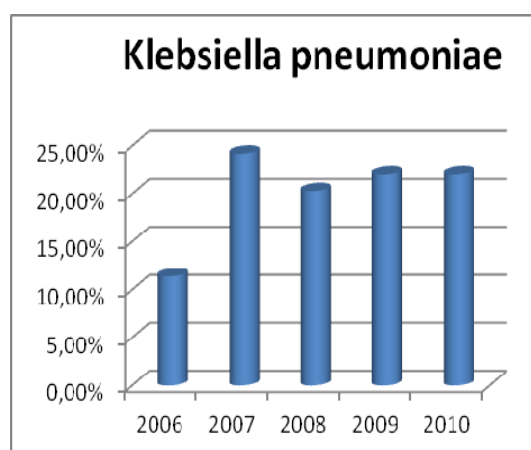


Gráfico 15.- Representación gráfica de las frecuencias relativas (%) de la *Klebsiella* durante el periodo 2006-2010.

La *Klebsiella pneumoniae*, 236 aislamientos y 4,07% de frecuencia relativa, tiene en 2006 la menor presencia con un gran aumento en 2007 en número de aislamientos y se mantiene estable el resto del periodo.

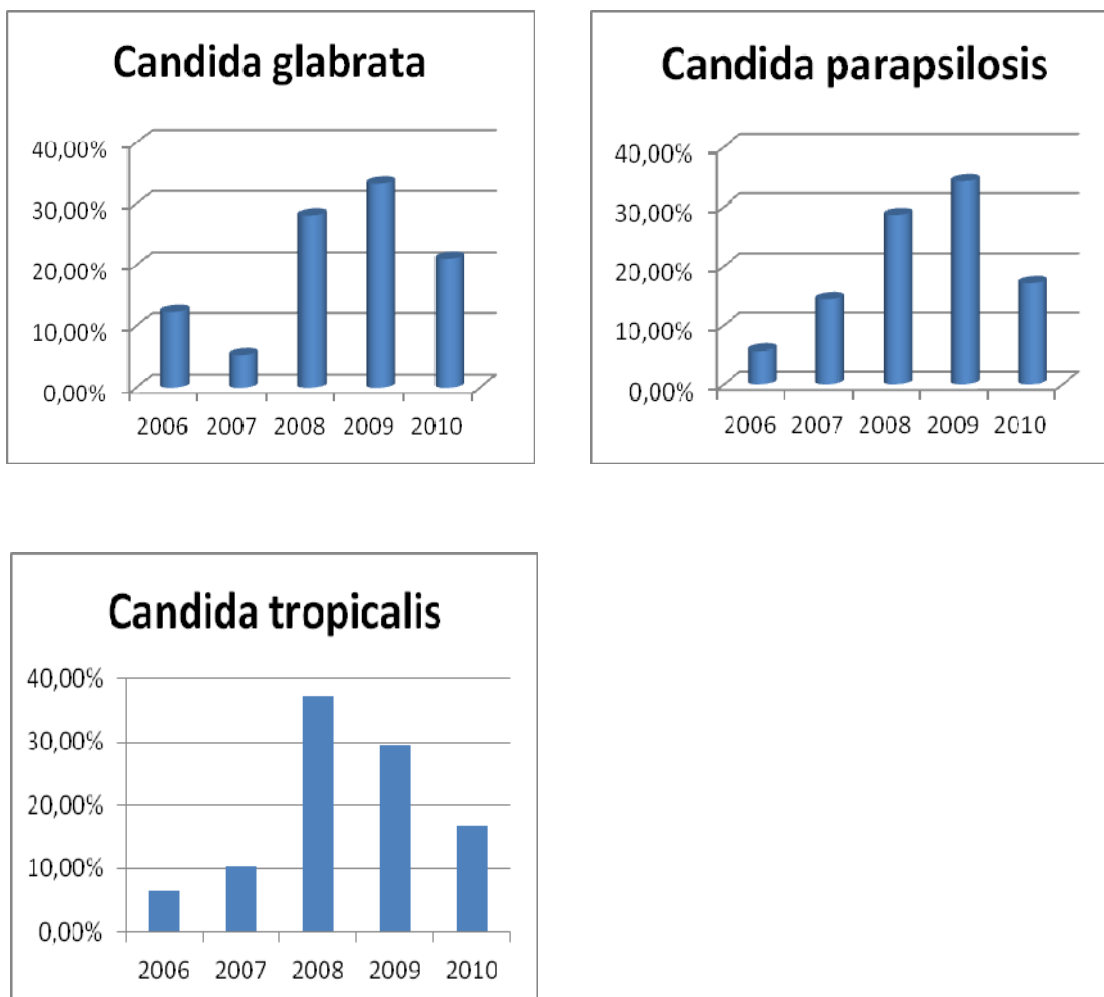


Gráfico 16.- Representación gráfica de las frecuencias relativas (%) de la *Cándida* durante el periodo 2006-2010

La familia *Cándida* tiene doce representantes siendo la *C. glabrata* con 57 aislamientos, *C. tropicales* con 78 y *C. parapsilosis* con 39, sus máximos representantes. Presentan como el conjunto del lustro un ascenso en 2008 para posteriormente mostrar un decremento hasta 2010.

En el caso de la *C. glabrata* hay un descenso importante en 2007 frente a 2006 y un gran repunte en 2008 y 2009.

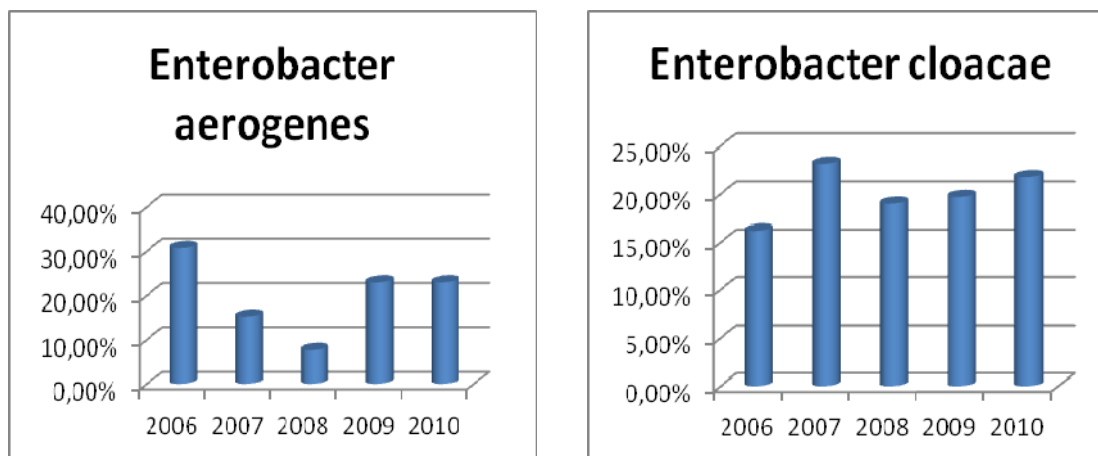


Gráfico 17.- Representación gráfica de las frecuencias relativas (%) del *Enterobacter* durante el periodo 2006-2010

Entre los *Enterobacter* destaca el *E. cloacae* y *E. aerógenes* que rompen la tendencia de ascenso en los años 2008-09.

El *E. cloacae* con 142 aislamientos tiene su menor frecuencia en 2008 con 16,2% del conjunto del periodo pero con una frecuencia relativa de 3,4% frente a los 2,2 % de 2008.

El *E. aerógenes* es en 2006 con el 30% de los aislamientos su punto más alto, siendo el más bajo el 2008 con 7,7%. En cuanto a frecuencias relativas es también el 2006 su punto máximo con 1,8% frente al 0,2% de 2008.

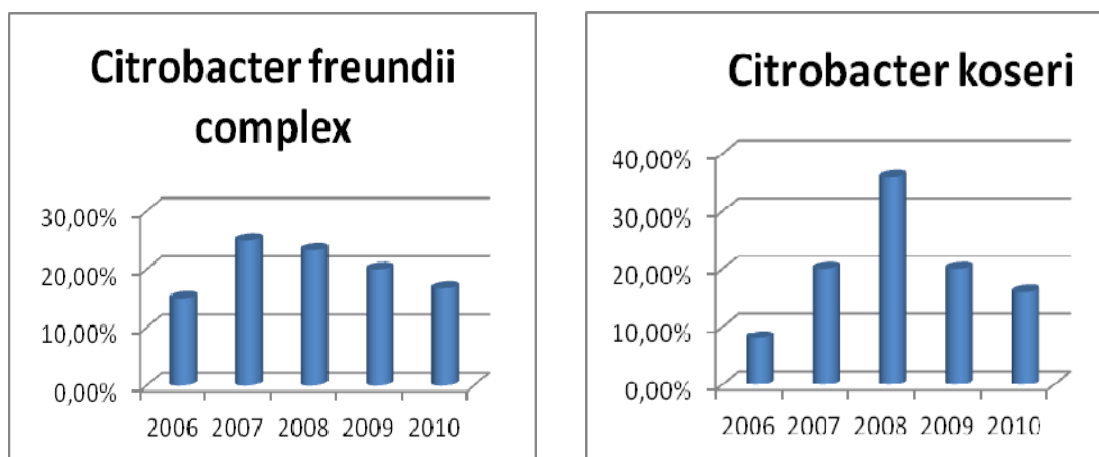


Gráfico 18.- Representación gráfica de las frecuencias relativas (%) del *Citrobacter* durante el periodo 2006-2010

Citrobacter con 85 aislamientos en el periodo de estudio, tiene como representantes el *C. freundii* con un ascenso de 15% a 25% de 2006 a 2007, un mantenimiento en 2008 y 2009 y un nuevo descenso en 2010. En cuanto al *C. koseri* tiene un comportamiento como la tendencia del periodo con un ascenso de 2006 a 2008 y un descenso hasta el 2010.

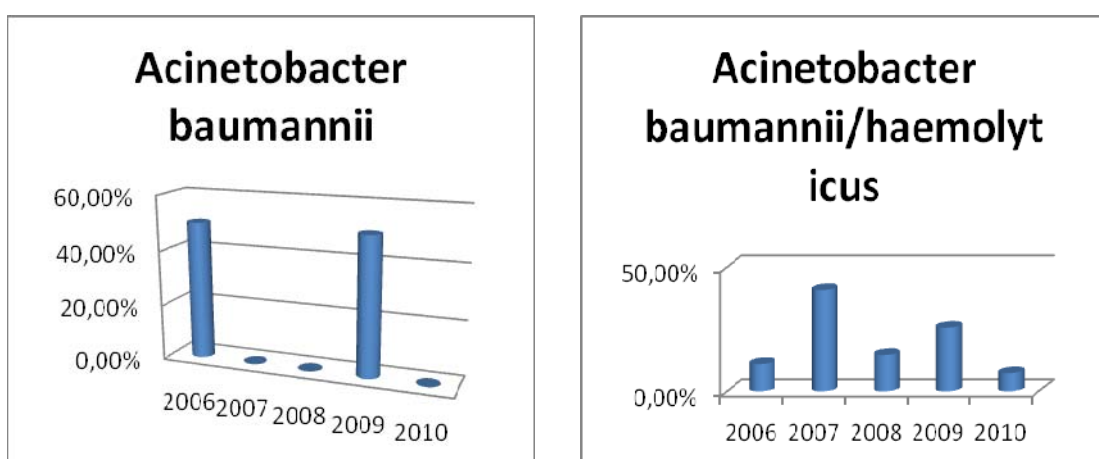


Gráfico 19.- Representación gráfica de las frecuencias relativas (%) del *Acinetobacter* durante el periodo 2006-2010

Del *Acinetobacter baumannii haemolyticus* llama la atención el pico que presenta en 2007 con el 40,7% del periodo y el descenso en 2008 al 14,8%, con un nuevo pico en 2009 con el 25,9% y un nuevo descenso en 2010 al 7,4%. Las frecuencias relativas se comportan igual que el porcentaje del número de aislamientos.

EVOLUCIÓN DEL CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS Y SU RELACIÓN CON LA APARICIÓN DE RESISTENCIAS BACTERIANAS.

TABLA 1.- Consumo de Amikacina y resistencias en el periodo 2006-2010

	2006	2007	2008	2009	2010
AMIKACINA SULFATO (mg)	1,59	1,90	2,25	1,67	1,60
Resistencias (%)	2,90	3,50	2,30	1,60	1,30

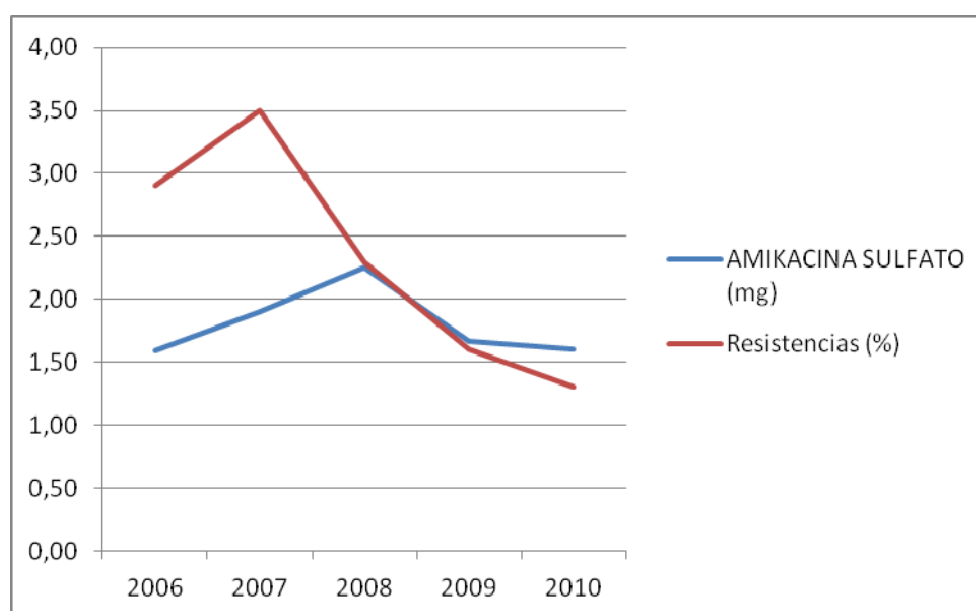


Gráfico 20.- Consumo de Amikacina y resistencias en el periodo 2006-2010

El consumo de Amikacina asciende ligeramente desde el principio del periodo hasta 2008, para desde ese año iniciar un descenso rápido, que se suaviza aunque sigue descendiendo desde 2009 hasta el final del periodo.

Las resistencias comparten el ascenso en el año 2006 para desde el 2007 iniciar un amplio descenso casi ininterrumpido hasta 2009, y que, igual que en el caso del consumo se suaviza ligeramente desde 2009 hasta el 2010.

Consumo y resistencias tienen por tanto un comportamiento similar excepto en el año 2008 en que el consumo asciende y sin embargo las resistencias descienden.

TABLA 2.- Consumo y resistencias de Amoxicilina clavulánico periodo 2006-2010

	2006	2007	2008	2009	2010
AMOXICILINA CLAVULANICO (mgx10)	25,73	29,20	34,11	31,69	26,30
Resistencias (%)	39,20	24,70	24,00	25,30	23,50

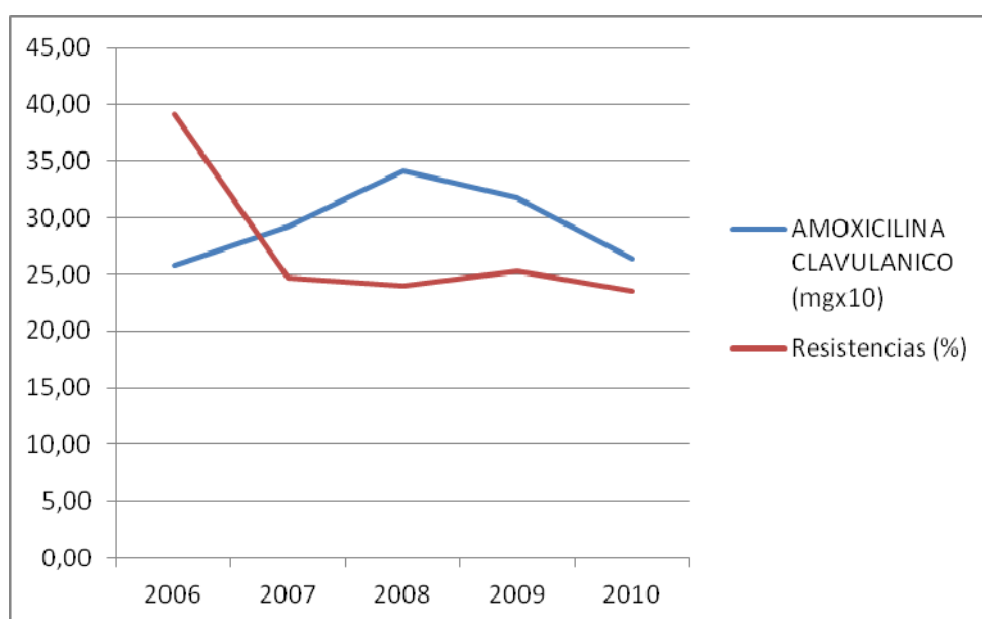


Gráfico 21.- Consumo y resistencias de Amoxicilina clavulánico periodo 2006-2010.

Aumento pronunciado del consumo de Amoxicilina clavulánico desde 2006 hasta 2008, que se transforma en caída suave desde este año hasta 2009 para caer, con mayor intensidad, en el final del periodo.

Las resistencias descienden de manera llamativa del 2006 al 2007 para durante los dos años siguientes mantener un valle que rompe su tendencia el último año del periodo con una ligera caída.

Las curvas de consumo y resistencias se comportan paradójicamente de forma contraria, cuando una asciende la otra desciende, salvo en el último año del periodo en que comparten un ligero descenso, ambas curvas.

TABLA 3.- Consumo y resistencias de Ampicilina en el periodo 2006-2010

	2006	2007	2008	2009	2010
AMPICILINA (mgx10)	8,23	19,70	16,25	24,51	10,95
Resistencias (%)	39,40	39,70	36,80	39,20	37,20

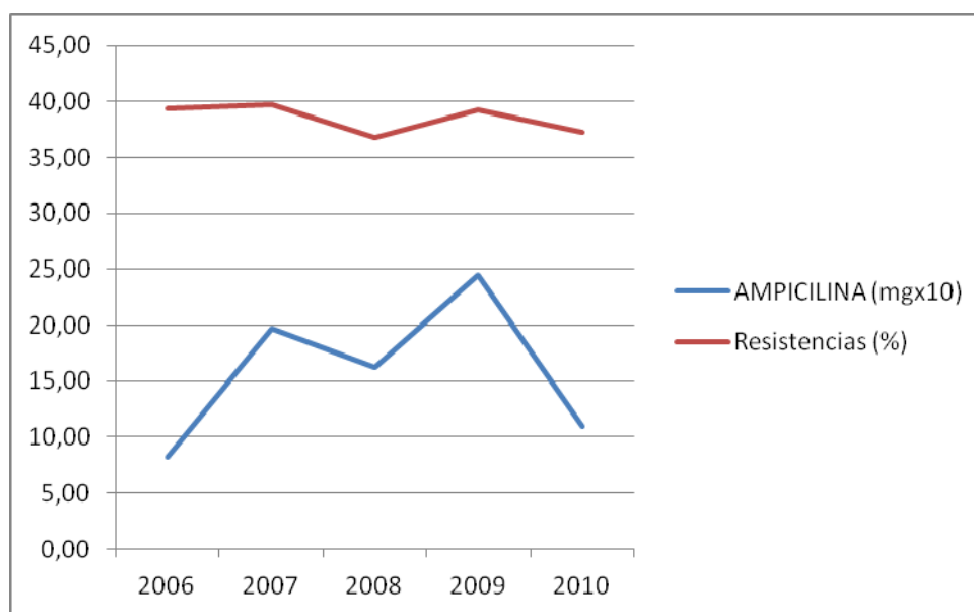


Gráfico 22.- Consumo y resistencias de Ampicilina en el periodo 2006-2010

La ampicilina desde 2006 hasta 2009 asciende en su consumo aunque teniendo un ligero descenso en el 2008 para alcanzar el máximo en 2009 y desde allí iniciar un fuerte descenso en el año 2010.

Las resistencias a la Ampicilina se mantienen altas y bastante estables durante todo el periodo con ligeros descensos en los años 2008 y 2010.

Las dos curvas por tanto llevan comportamientos similares de ascenso y descenso aunque en el caso de las resistencias tanto unos como otros son muy ligeros y en el caso del consumo son pronunciados.

TABLA 4.- Consumo y resistencia de Azitromicina en el periodo 2006-2010

	2006	2007	2008	2009	2010
AZITROMICINA (mg)	7,06	8,92	14,57	11,03	8,65
Resistencias (%)	13,60	11,10	10,50	11,10	11,70



Gráfico 23.- Consumo y resistencia de Azitromicina en el periodo 2006-2010

Ascenso del consumo del año 2006 al 2007 que se hace más pronunciado en 2008, descendiendo ininterrumpidamente hasta el año 2010.

Descenso de las resistencias desde el inicio del periodo hasta el año 2008 en que ascienden ligeramente hasta el final.

Resistencias y consumo en este periodo tienen comportamientos antagonistas ascendiendo el consumo cuando descienden las resistencias y ascendiendo estas cuando desciende el consumo, aunque diferenciadas por la intensidad de ascensos y descensos.

TABLA 5.- Consumo de Aztreonam y resistencias en el periodo 2006-2010.

	2006	2007	2008	2009	2010
AZTREONAM (mgx10)	0,91	2,29	1,67	1,04	1,00
Resistencias (%)	8,60	7,90	6,40	5,90	7,00

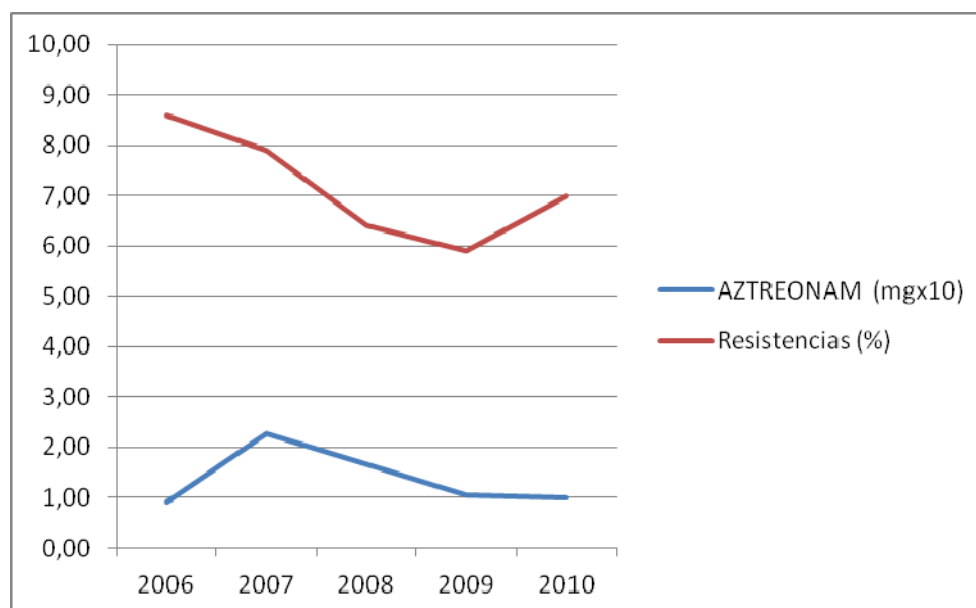


GRÁFICO 24.- CONSUMO DE AZTREONAM Y RESISTENCIAS EN EL PERIODO 2006-2010.

El consumo tiene un ascenso en el año 2007 para, desde ahí hasta el final, descender hasta 2009 siendo más leve el descenso en 2010.

Las resistencias presentan un descenso desde 2006 hasta 2009, que se hace más pronunciado entre 2007 y 2008. En 2010 se produce un ascenso de un punto porcentual.

Resistencias y consumo comparten un descenso entre 2007 y 2009. En 2007 el consumo asciende mientras las resistencias descienden y en el último año del periodo, mientras el consumo tiene un ligero descenso, las resistencias tienen un ascenso pronunciado.

TABLA 6.- Consumo de Cefazolina y resistencias en el periodo 2006-2010.

	2006	2007	2008	2009	2010
CEFAZOLINA SODIO (mg)	6,61	7,27	7,81	7,95	7,13
Resistencias (%)	17,90	19,00	15,50	17,30	17,50

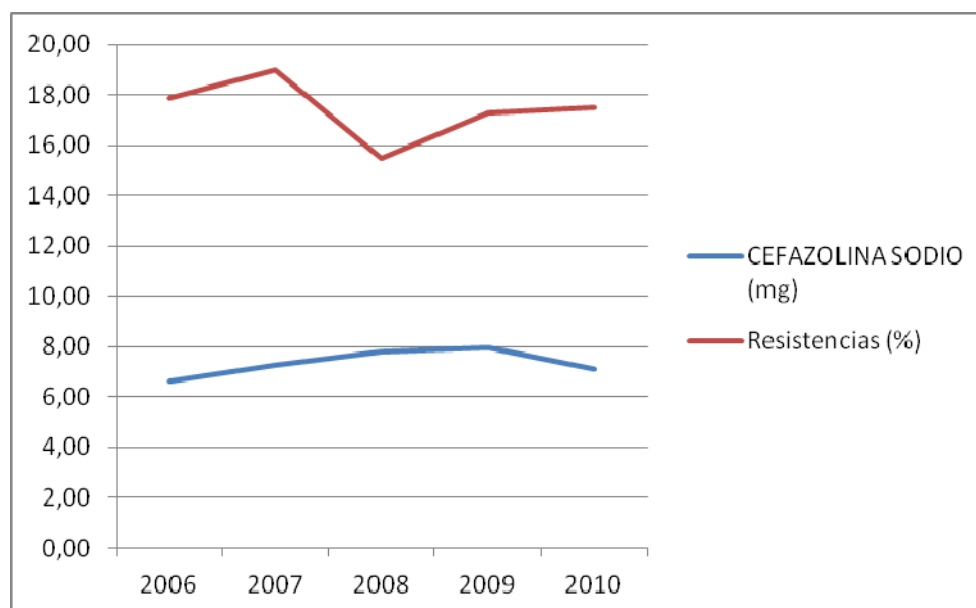


GRÁFICO 25.- CONSUMO DE CEFAZOLINA Y RESISTENCIAS EN EL PERIODO 2006-2010.

El consumo de Cefazolina se mantiene estable durante todo el periodo con un ligero ascenso desde el principio hasta 2009 y un ligero descenso el último año.

Las resistencias ascienden en 2007, descienden en 2008 y vuelven a ascender hasta el final del periodo siendo el ascenso más pronunciado en 2009 y más suave en 2010.

Resistencias y consumo comparten ascenso en 2007 y 2009 aunque con distintas intensidades, pero tienen comportamientos opuestos en los años 2008 y 2010, cuando las resistencias suben, los consumos bajan y viceversa.

Tabla 7.- CONSUMO DE CEFEPRIYA Y RESISTENCIAS EN EL PERIODO 2006-2010.

	2006	2007	2008	2009	2010
CEFEPRIYA DICLORHIDRATO (mg)	6,02	6,12	4,60	3,15	2,74
Resistencias (%)	8,80	9,50	6,60	6,60	8,60

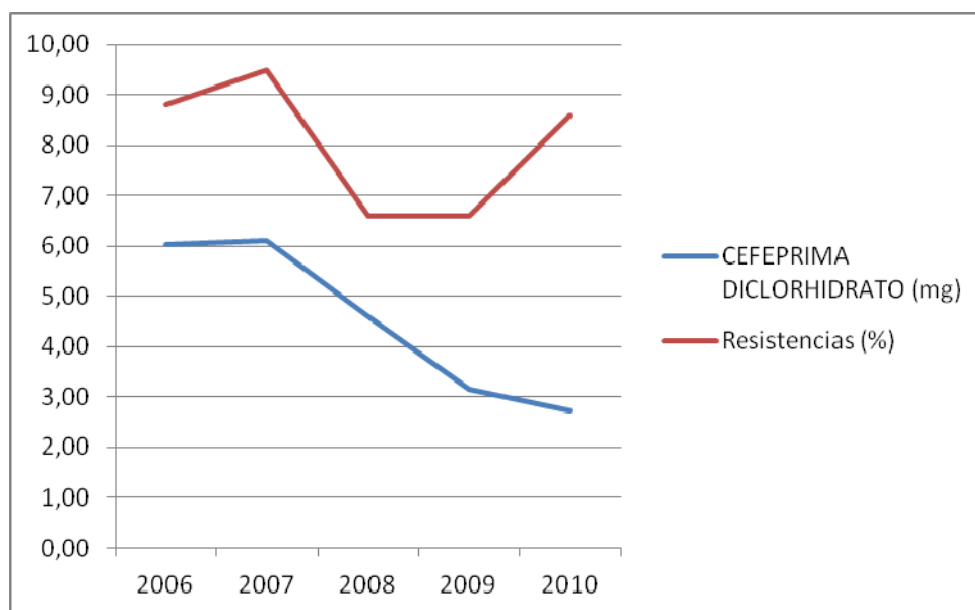


GRÁFICO 26.- CONSUMO DE CEFEPRIYA Y RESISTENCIAS EN EL PERIODO 2006-2010.

La Cefepima, entre 2006 y 2007 presenta un ligero ascenso para desde 2007 descender hasta el final del periodo.

Ascenso en 2007 de las resistencias, con una caída pronunciada en 2008. Entre 2008 y 2009 se mantienen estables las resistencias para en 2010 experimentar un claro ascenso.

Entre 2006 y 2008 resistencias y consumo tienen un comportamiento similar. Desde 2008 a 2010, toman trayectorias contrarias de ascenso en el caso de las resistencias y de continuación del descenso en el caso de los consumos.

Tabla 8.- CONSUMO DE CEFOTAXIMA Y RESISTENCIAS EN EL PERIODO 2006-2010.

	2006	2007	2008	2009	2010
CEFOTAXIMA (mgx10)	6,11	6,20	3,71	5,03	2,80
Resistencias (%)	24,90	21,70	21,10	20,60	19,20

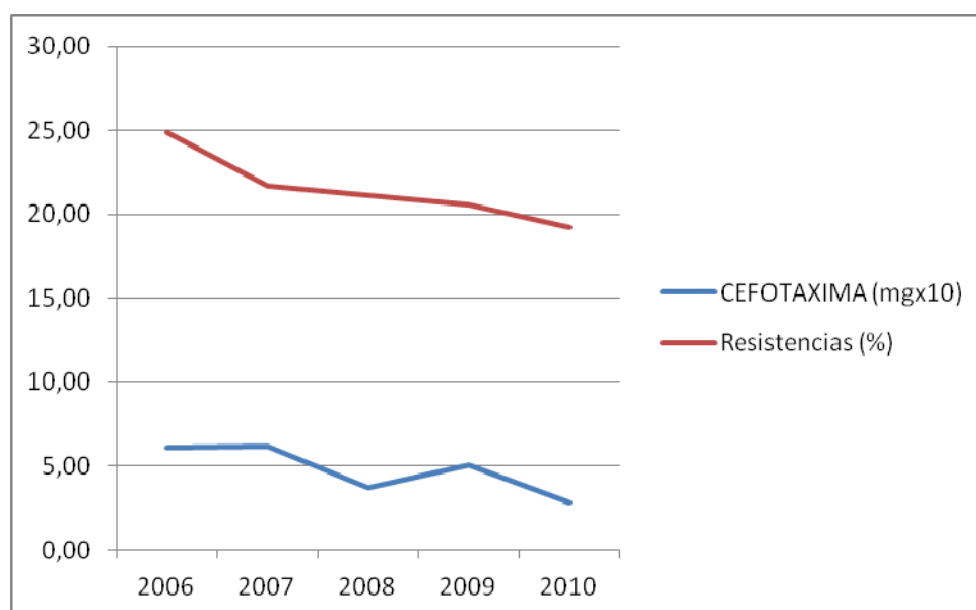


Gráfico 27.- Consumo de Cefotaxima y resistencias en el periodo 2006-2010.

Consumo estable entre 2006 y 2007, para hasta el final del periodo reducirse a la mitad aunque con un ligero repunte en 2009.

Resistencias descendentes de principio a final con ligero aumento de la intensidad el primer y último año del periodo de estudio.

Consumo y resistencias descienden de principio a final aunque en el consumo se rompe ligeramente la tendencia por un leve repunte en 2009.

TABLA 9.- Consumo de Cefotazidima y resistencias en el periodo 2006-2010.

	2006	2007	2008	2009	2010
CEFTAZIDIMA (mg)	1,04	0,89	0,81	1,09	0,51
Resistencias (%)	8,70	7,50	4,70	5,70	7,60

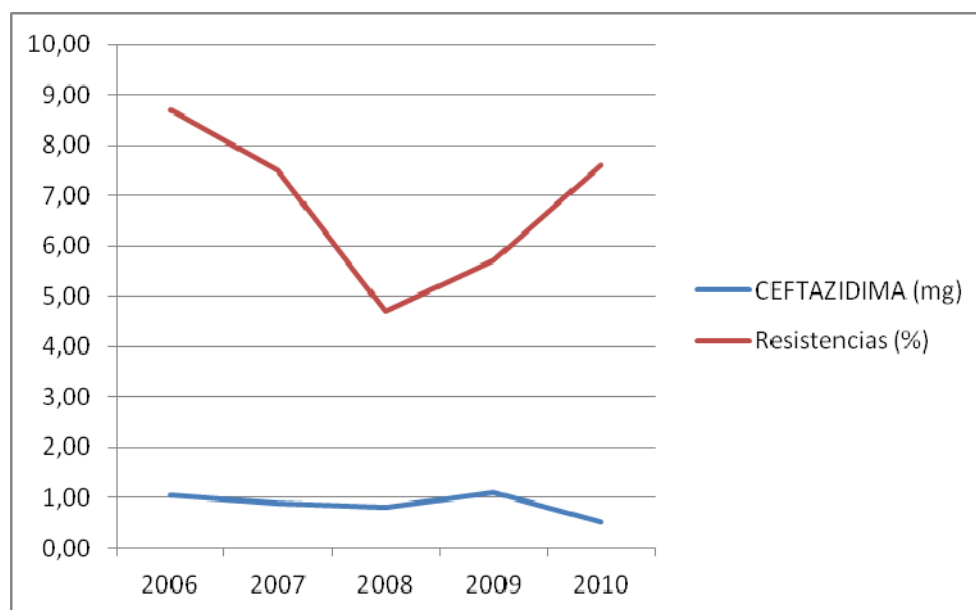


Gráfico 28.- Consumo de Cefotazidima y resistencias en el periodo 2006-2010.

Consumo mantenido durante el periodo con un ligero ascenso en 2009 y una leve caída en 2010.

Resistencias con una gran caída de 2006 a 2008 y una fuerte subida desde ese año hasta el final del periodo.

Resistencias y consumo presentan curvas dispares, con una línea casi horizontal en el caso de los consumos y una curva en “V” en el caso de las resistencias.

TABLA 10.- Consumo de Cefuroxima y resistencias en el periodo 2006-2010.

	2006	2007	2008	2009	2010
CEFUROXIMA (mg)	3,96	4,23	3,63	3,04	1,68
Resistencias (%)	11,90	12,50	11,30	12,50	12,30

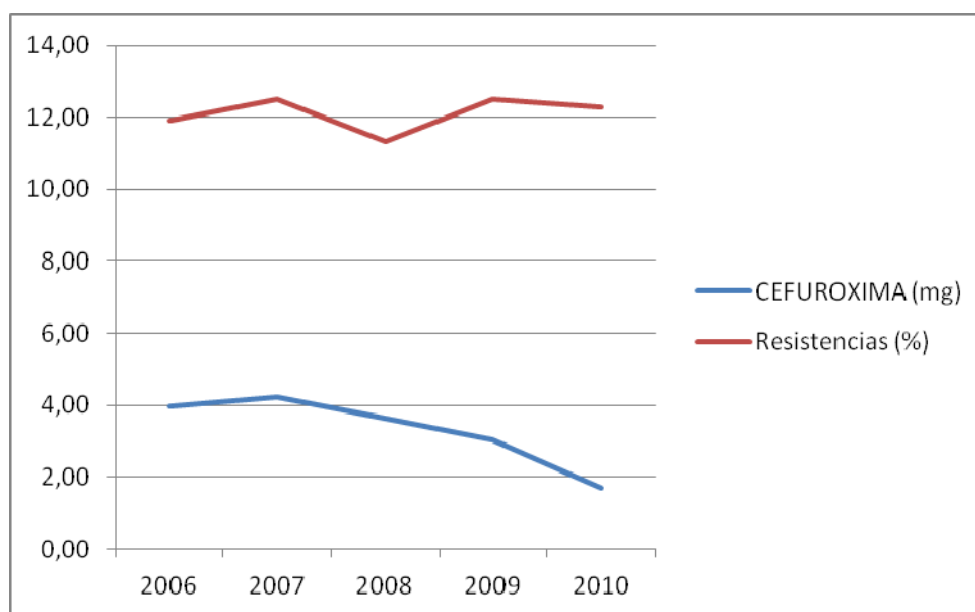


GRÁFICO 29.- CONSUMO DE CEFUROXIMA Y RESISTENCIAS EN EL PERIODO 2006-2010.

Consumo que asciende ligeramente en el primer año, para desde entonces caer hasta el final del periodo por debajo de la mitad, y con una pronunciación del descenso en el último año.

Resistencias que ascienden y descienden alternativamente cada año aunque con ascensos y descensos muy suaves.

Consumo y resistencias solo comparten la primera mitad del periodo, para desde entonces tomar trayectorias contrarias.

TABLA 11.- Consumo de Ciprofloxacina y resistencias en el periodo 2006-2010.

	2006	2007	2008	2009	2010
CIPROFLOXACINO CLORHIDRATO (mg)	16,39	17,08	19,01	17,83	13,62
Resistencias (%)	44,20	38,20	41,60	42,50	44,00

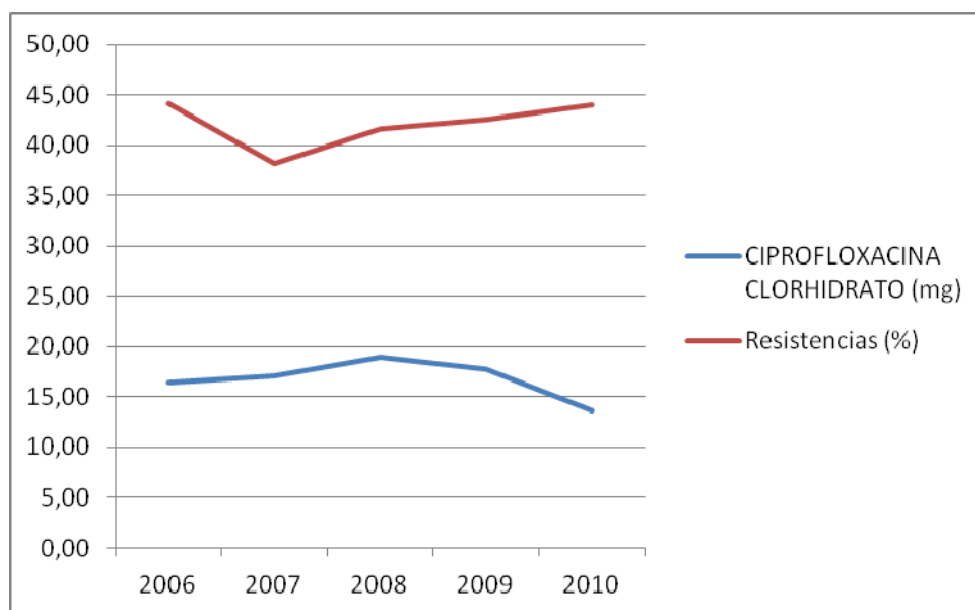


GRÁFICO 30.- CONSUMO DE CIPROFLOXACINA Y RESISTENCIAS EN EL PERIODO 2006-2010.

Ascenso suave del consumo en la primera mitad del periodo y descenso en la segunda con mayor caída en el último año.

Caída de las resistencias en el primer año para ascender ininterrumpidamente hasta el final del lustro.

Resistencias y consumo comparten ascenso en 2008, pero en el resto del periodo tienen comportamientos contrarios. Cuando el consumo asciende las resistencias descienden y al contrario.

TABLA 12.- Consumo de Clindamicina y resistencias en el periodo 2006-2010.

	2006	2007	2008	2009	2010
CLINDAMICINA (mg)	3,01	3,84	3,28	3,25	3,29
Resistencias (%)	5,10	3,90	3,70	4,00	4,60

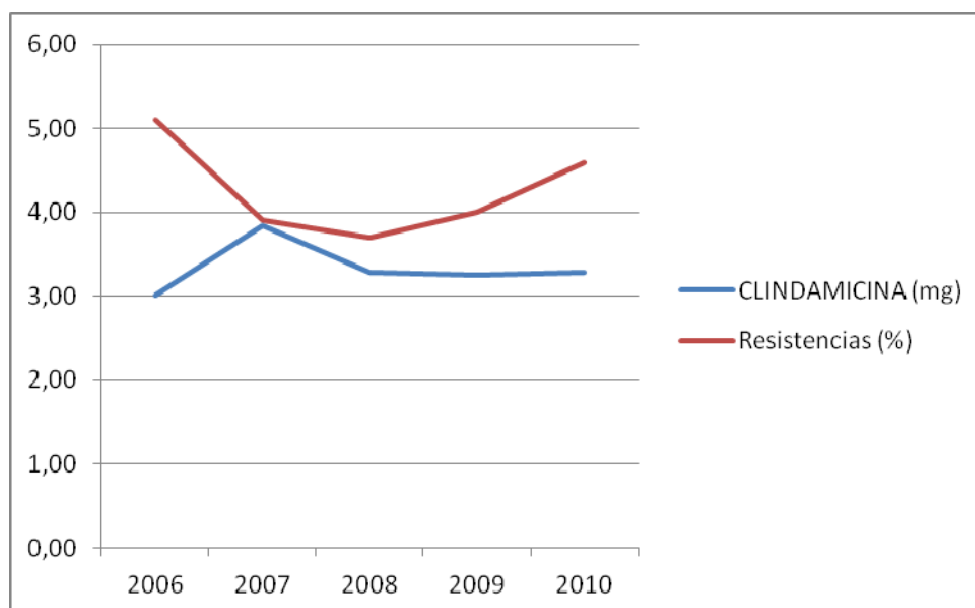


GRÁFICO 31.- CONSUMO DE CLINDAMICINA Y RESISTENCIAS EN EL PERIODO 2006-2010.

Ascenso del consumo de un punto en el primer año del periodo para en el segundo iniciar un descenso y mantenerse el resto del periodo.

Descenso el primer año de las resistencias. El segundo año se mantiene el descenso aunque con menor caída, para iniciar un ascenso en 2008 que se incrementa aún más entre 2009 y 2010.

Consumo y resistencias tienen tendencias contrarias el primer año del periodo, para coincidir en el segundo en su tendencia a bajar y terminar el periodo volviendo a distanciarse al subir de nuevo las resistencias, mientras que los consumos se mantienen estables.

TABLA 13.- Consumo de Eritromicina y resistencias en el periodo 2006-2010.

	2006	2007	2008	2009	2010
ERITROMICINA (mgx100)	1,29	5,16	11,52	8,96	0,97
Resistencias (%)	62,10	61,20	59,90	70,40	62,60

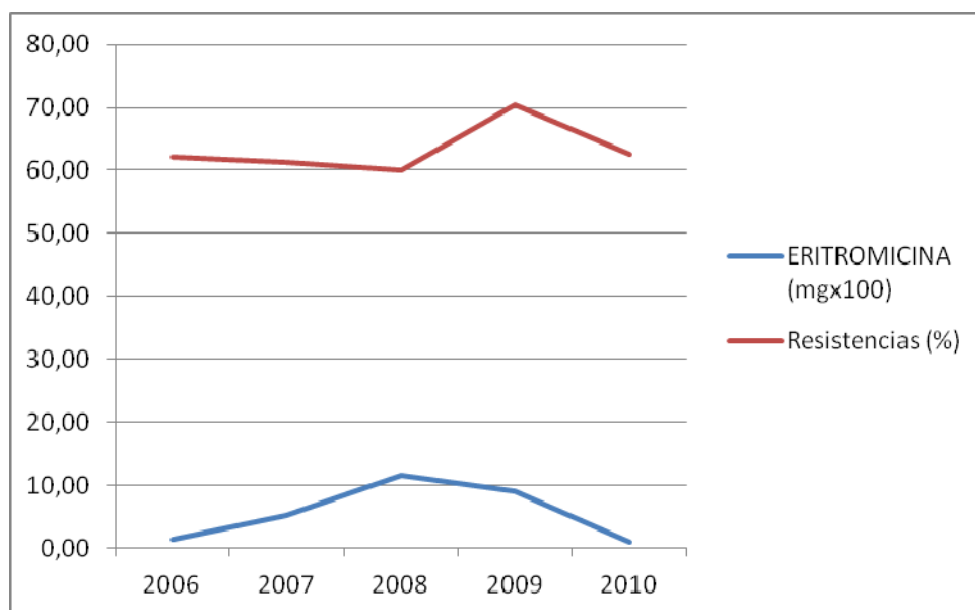


GRÁFICO 32.- CONSUMO DE ERITROMICINA Y RESISTENCIAS EN EL PERIODO 2006-2010.

Consumo que asciende la primera mitad del periodo, para descender en la segunda mitad.

Resistencias que se mantienen con cierta estabilidad aunque ligeramente descendentes entre 2006 y 2008. Ascienden en 2009 y vuelven a descender a los niveles anteriores en el 2010.

Resistencias y consumos tienen comportamientos contrarios entre 2006 y 2009. Cuando los consumos ascienden, las resistencias desciende y viceversa. Las tendencias de ambos coinciden en 2010 con tendencia descendente en los dos casos.

TABLA 14.- Consumo de Ertapenem y resistencias en el periodo 2006-2010.

	2006	2007	2008	2009	2010
ERTAPENEM (mg)	1,69	2,01	2,26	2,13	2,05
Resistencias (%)	1,30	1,60	1,00	2,40	4,50

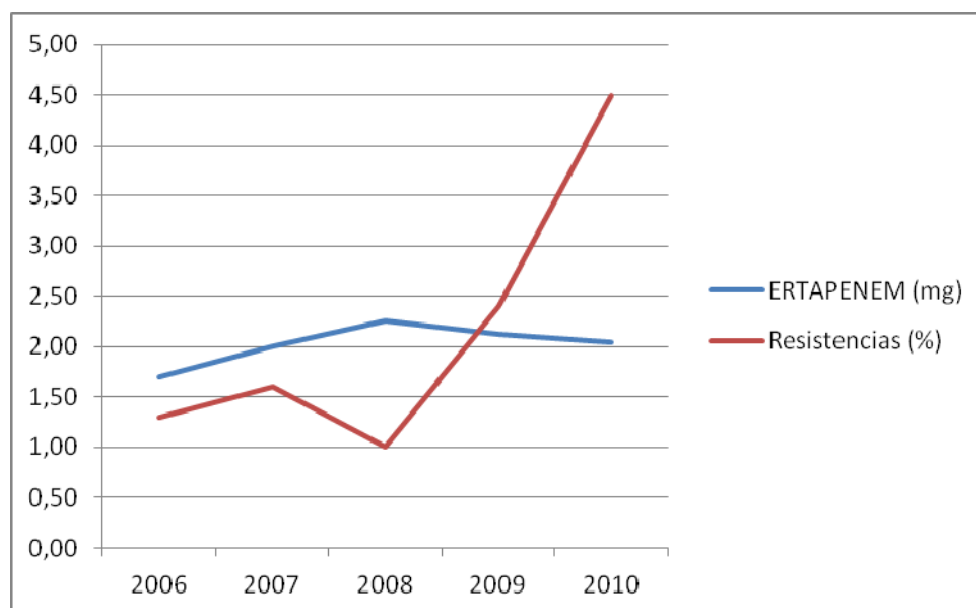


GRÁFICO 33.- CONSUMO DE ERTAPENEM Y RESISTENCIAS EN EL PERIODO 2006-2010.

En la primera mitad del periodo, el consumo tiene tendencia ascendente. En el segundo cambia su trayectoria hacia un ligero descenso.

Ascenso el primer año y descenso el segundo. De 2008 a 2010 se produce un fuerte ascenso de casi cuatro puntos frente al medio punto que significaron tanto el ascenso como el descenso de 2007 y 2008.

Resistencias y consumo solo coinciden en el ascenso del primer año, a partir de aquí las trayectorias son diferentes continuando el ascenso del consumo en 2008, año en que las resistencias bajan, para a partir de este año descender el consumo ligeramente y ascender bruscamente las resistencias.

TABLA 15.- Consumo de Estreptomicina y resistencias en el periodo 2006-2010.

	2006	2007	2008	2009	2010
ESTREPTOMICINA SULFATO (mgx100)	3,88	4,13	19,17	0,00	0,00
Resistencias (%)	56,10	60,50	63,00	70,00	58,20

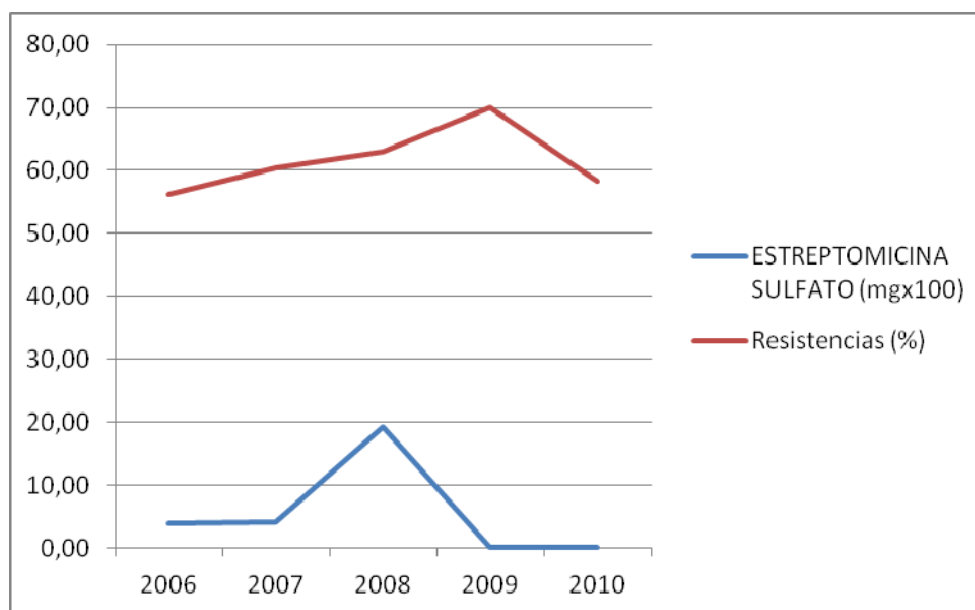


GRÁFICO 34.- CONSUMO DE ESTREPTOMICINA Y RESISTENCIAS EN EL PERIODO 2006-2010.

El consumo de Estreptomicina se mantiene estable entre 2006 y 2007 para ascender en 2008.

Ascienden las resistencias de 2006 a 2009, para caer en 2010.

Tanto consumo como resistencias comparten el ascenso hasta 2008, aunque es significativo el ascenso más pronunciado del consumo entre 2007 y 2008 tras un primer año en el que el incremento es muy ligero.

TABLA 16.- Consumo de Fosfomicina y resistencias en el periodo 2006-2010.

	2006	2007	2008	2009	2010
FOSFOMICINA (mgx100)	2,32	3,78	4,42	6,46	3,47
Resistencias (%)	10,90	13,00	12,20	13,40	2,10

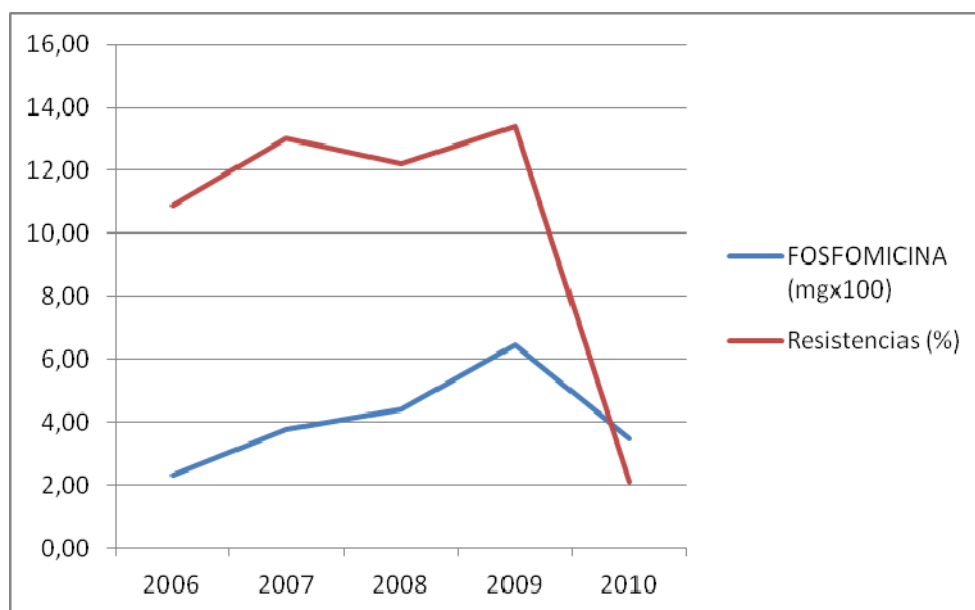


GRÁFICO 35.- CONSUMO DE FOSFOMICINA Y RESISTENCIAS EN EL PERIODO 2006-2010.

El consumo de Fosfomicina se incrementa sin parar desde 2006 hasta 2009, cambia la tendencia alista un descenso de más de dos puntos en 2010.

Ascensos y descensos alternativos de las resistencias a la Fosfomicina entre 2006 y 2009 para caer bruscamente en 2010 más de diez puntos porcentuales.

Resistencias y consumo tienen tendencia alcista entre 2006 y 2009 aunque las resistencias presentan una ligera caída entre 2007 y 2008. Al final del periodo, entre 2009 y 2010, ambos comparten una caída que es mucho más pronunciada en el caso de las resistencias

TABLA 17.- Consumo de Gentamicina y resistencias en el periodo 2006-2010.

	2006	2007	2008	2009	2010
GENTAMICINA SULFATO (mg)	2,67	2,52	2,65	2,37	1,86
Resistencias (%)	18,10	17,00	17,60	20,80	21,10

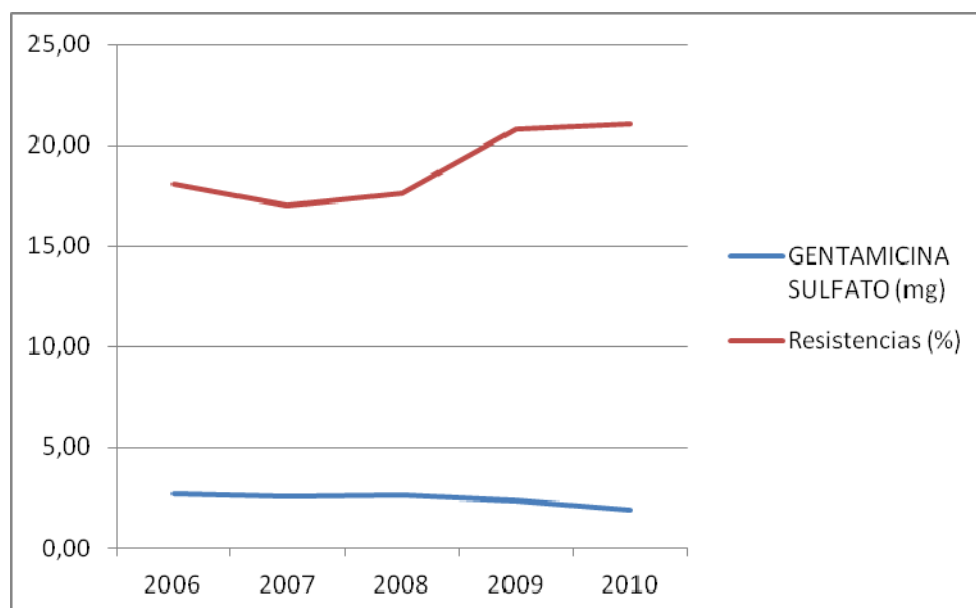


GRÁFICO 36.- CONSUMO DE GENTAMICINA Y RESISTENCIAS EN EL PERIODO 2006-2010.

La Gentamicina presenta una curva de consumo prácticamente lineal aunque con una ligerísima caída al final del periodo.

Ligero descenso de las resistencias entre 2006 y 2007. Suave ascenso en 2008, que se incrementa en 2009, para mantenerse casi estable hasta 2010.

Resistencias y consumo presentan dos curvas dispares. Mientras el consumo se mantiene estable con tendencia a la baja, las resistencias fluctúan levemente pero con tendencia alcista.

TABLA 18.- Consumo de Imipenem y resistencias en el periodo 2006-2010.

	2006	2007	2008	2009	2010
IMIPENEM CILOSTATINA (mg)	2,24	3,61	4,95	4,92	3,53
Resistencias (%)	22,00	18,50	17,00	18,10	17,40

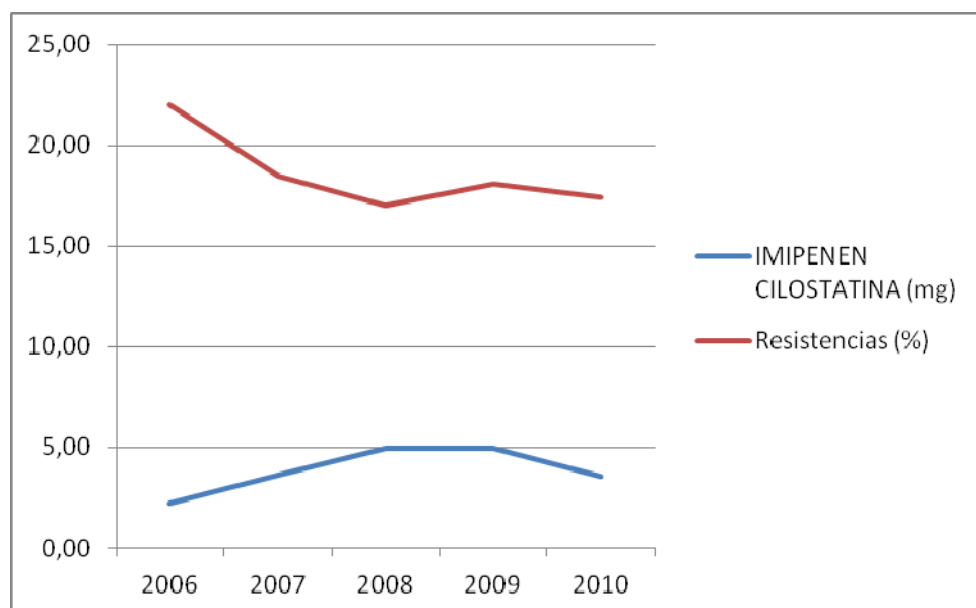


GRÁFICO 37.- CONSUMO DE IMIPENEM Y RESISTENCIAS EN EL PERIODO 2006-2010.

Asciende entre 2006 y 2008 el consumo de Imipenem. Se mantiene estable en 2009 y desciende ligeramente en 2010.

Descienden las resistencias entre 2006 y 2008, ascienden ligeramente en 2009 y descienden también ligeramente en 2010.

Comparten en el último año del periodo una caída tanto el consumo como las resistencias. Al inicio del periodo tienen tendencias contrarias, cuando el consumo aumenta las resistencias disminuyen. Entre el año 2008 y 2009 las resistencias tienen un pequeño ascenso, periodo en el que el consumo se mantiene estable.

TABLA 19.- Consumo de Levofloxacinó y resistencias en el periodo 2006-2010.

	2006	2007	2008	2009	2010
LEVOFLOXACINO (mg)	48,19	61,29	70,50	73,45	50,99
Resistencias (%)	47,90	42,20	44,20	49,70	52,20

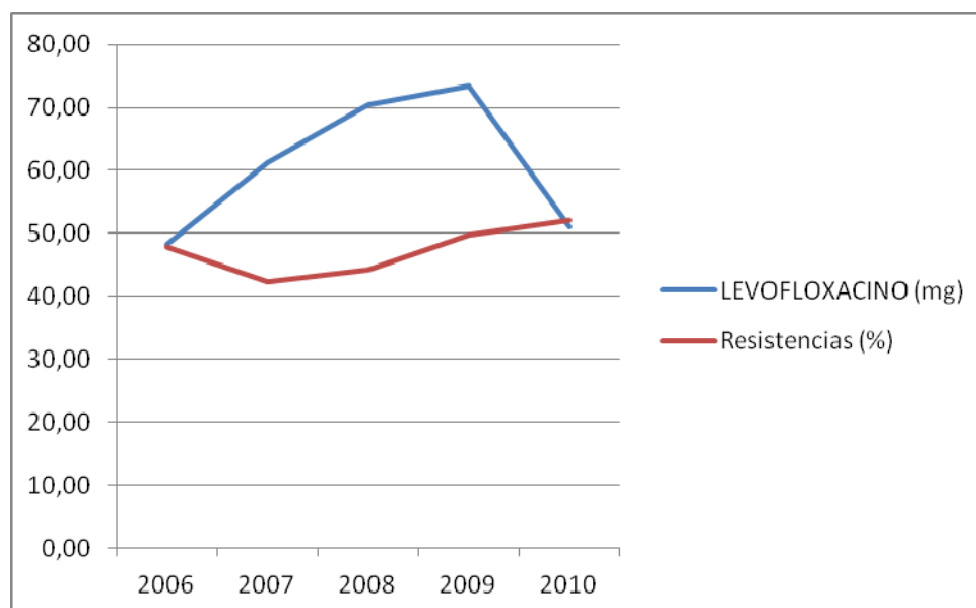


Gráfico 38.- Consumo de Levofloxacinó y resistencias en el periodo 2006-2010.

Consumo ascendente desde 2006 hasta 2009 para tener un descenso en 2010 hasta cantidades similares a los inicios del periodo.

Las resistencias tras un descenso no muy pronunciado en 2007, asciende hasta el final del periodo superando incluso las cifras iniciales de este.

Se comportan de forma diferente el consumo con un ascenso en el periodo, excepto el último en que hay un descenso y las resistencias que descienden el primer año y ascienden el resto del periodo.

TABLA 20.- Consumo de Meropenem y resistencias en el periodo 2006-2010.

	2006	2007	2008	2009	2010
MEROPEMEN (mg)	0,88	1,80	3,54	6,31	6,63
Resistencias (%)	5,30	5,80	5,00	5,70	2,90

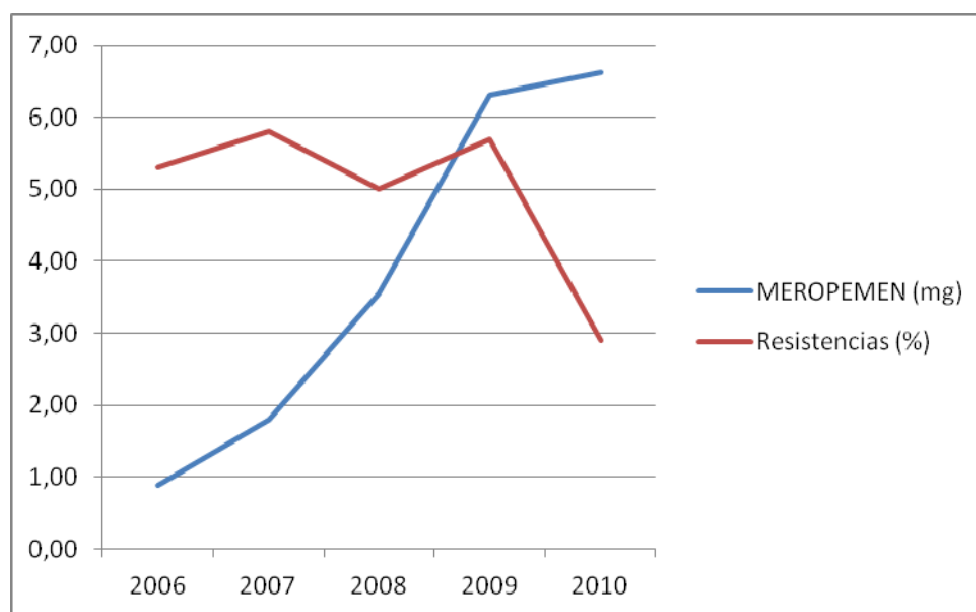


GRÁFICO 39.- CONSUMO DE MEROPENEM Y RESISTENCIAS EN EL PERIODO 2006-2010.

El Meropenem presenta un ascenso manifiesto desde 2006 hasta 2010, con un enlentecimiento ascendente entre 2009 y 2010.

Curva ascendente en 2007, descendente en 2008 y ascendente de nuevo en 2009, para caer bruscamente en 2010 hasta tres puntos porcentuales.

Consumo y resistencias presentan curvas muy dispares, con ascenso pronunciado en el caso del consumo y descenso en su conjunto en el caso de las resistencias.

TABLA 21.- Consumo de Minociclina y resistencias en el periodo 2006-2010.

	2006	2007	2008	2009	2010
MINOCICLINA (mgx100)	5,50	21,21	4,48	21,14	11,67
Resistencias (%)	28,60	21,40	47,40	14,30	35,30

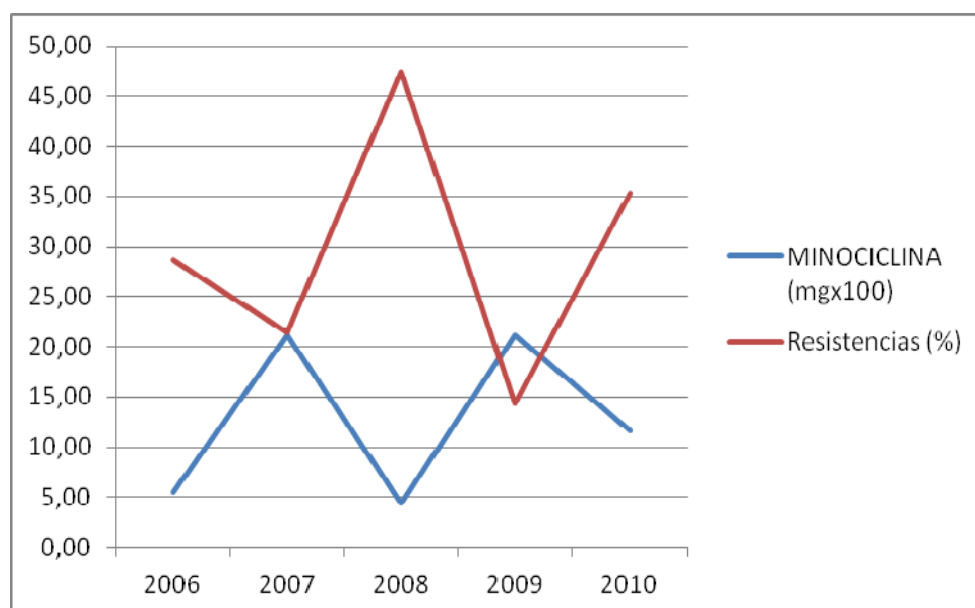


GRÁFICO 40.- CONSUMO DE MINOCICLINA Y RESISTENCIAS EN EL PERIODO 2006-2010.

El consumo de Minociclina asciende y desciende año a año de inicio a fin del periodo.

Las resistencias descienden y ascienden año a año de inicio a fin del periodo con un pico alto de ascenso en 2008.

Curvas diametralmente opuestas entre consumo y resistencias. Cuando una asciende la otra desciende y viceversa.

TABLA 22.- Consumo de Moxifloxacino y resistencias en el periodo 2006-2010.

	2006	2007	2008	2009	2010
MOXIFLOXACINO (mg)	0,00	43,57	17,43	0,00	0,00
Resistencias (%)	36,70	36,50	40,50	54,60	51,50

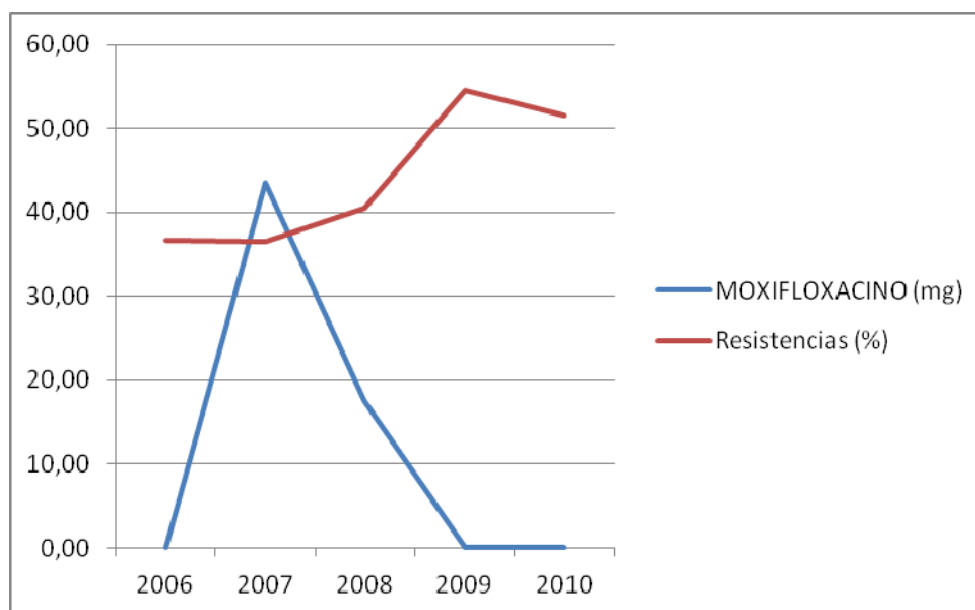


Gráfico 41.- Consumo de Moxifloxacino y resistencias en el periodo 2006-2010.

Solo se consume Moxifloxacino en 2007 y 2008, mucho más alto en 2007 que en 2008.

Resistencias que se mantienen en 2006 y 2007 con porcentajes del 36% para ascender hasta los 54,6% en 2009 y tener un ligero descenso al 51,5% en 2010.

Curva de las resistencias con ascenso hasta 2009 y ligero descenso en 2010.

TABLA 23.-.- Consumo de Nitrofurantoina y resistencias en el periodo 2006-2010.

	2006	2007	2008	2009	2010
NITROFURANTOINA (mgx10)	21,30	2,01	2,69	2,34	3,86
Resistencias (%)	14,10	10,30	8,50	11,00	11,10

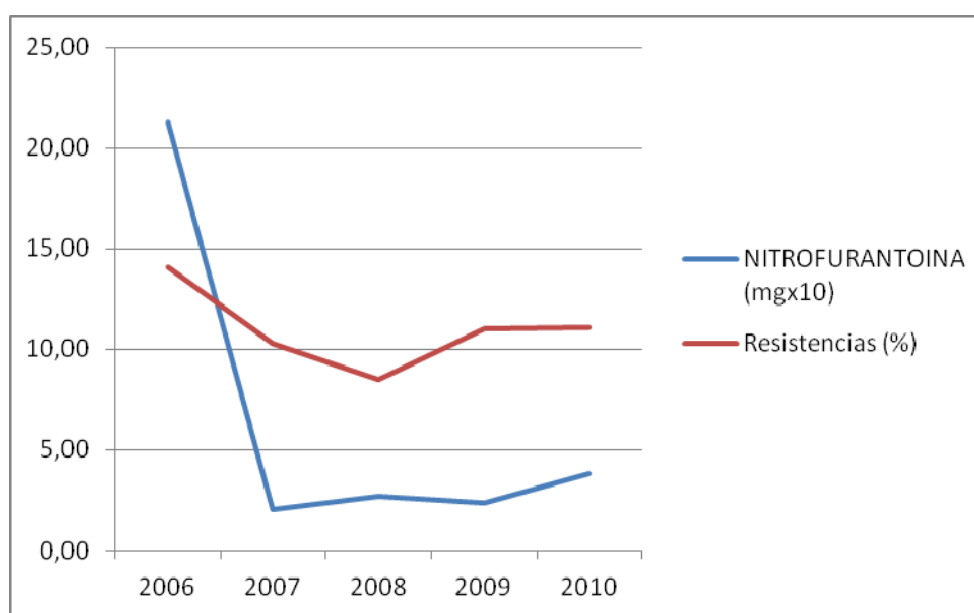


GRÁFICO 42.- CONSUMO DE NITROFURANTOINA Y RESISTENCIAS EN EL PERIODO 2006-2010.

Descenso brusco de la Nitrofurantoina en 2007 para hasta 2010 mantenerse muy estable, con ligeros ascensos y un leve descenso en 2009.

Descenso de las resistencias hasta 2008, ascenso en 2009 y estabilización en 2010.

Entre 2006 y 2007 resistencias y consumo coinciden en el descenso aunque es más brusco en el caso del consumo. El resto del periodo a pesar de que los cambios son leves, no coinciden ya que cuando el consumo sube, las resistencias bajan y al contrario.

TABLA 24.- Consumo de Norfloxacinó y resistencias en el periodo 2006-2010.

	2006	2007	2008	2009	2010
NORFLOXACINO (mg)	7,45	6,46	6,73	3,38	3,45
Resistencias (%)	44,70	40,30	42,70	41,40	44,30

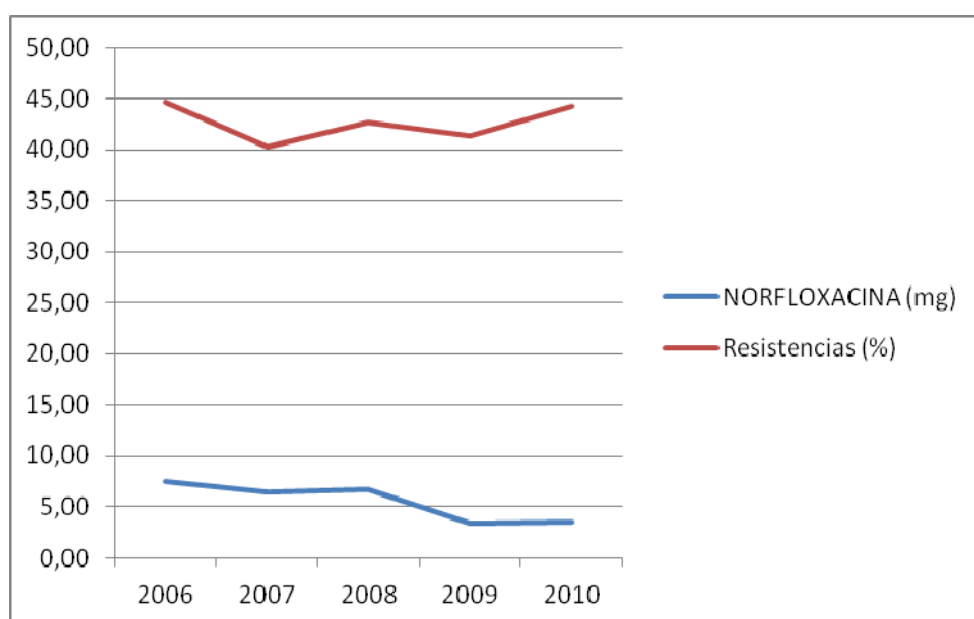


GRÁFICO 43.- CONSUMO DE NORFLOXACINO Y RESISTENCIAS EN EL PERIODO 2006-2010.

Consumo muy estable hasta 2008, con un leve descenso en 2009 para de nuevo mantener su estabilidad en el consumo.

Curva que inicia el periodo con un descenso y alternándose ligeros ascensos y descensos hasta el final del periodo.

Curvas similares en cuanto a descensos y ascensos aunque con distintas intensidades.

TABLA 25.- Consumo de Penicilina g benzatina y resistencias en el periodo 2006-2010.

	2006	2007	2008	2009	2010
PENICILINA G BENZATINA (mg)	54,38	41,27	43,32	11,87	58,37
Resistencias (%)	12,60	6,50	18,20	17,30	26,40

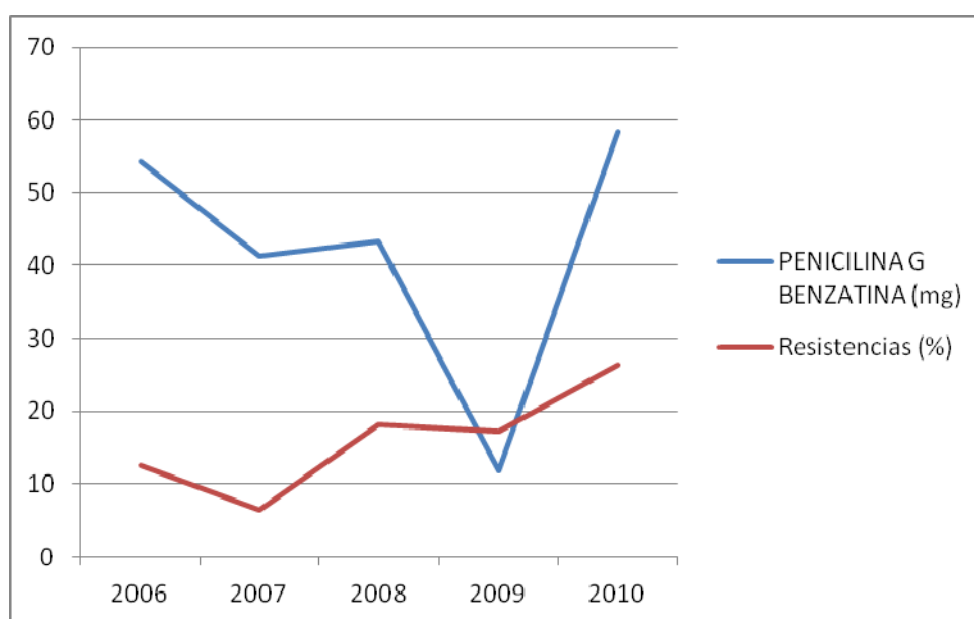


GRÁFICO 44.- CONSUMO DE PENICILINA G BENZATINA Y RESISTENCIAS EN EL PERIODO 2006-2010.

Consumo con un ligero descenso en 2006 que se mantiene en 2007 y 2008 para caer profundamente en 2009 y ascender hasta los consumos de 2006 en el último año del periodo.

Las resistencias, tras un leve descenso, experimentan un gran ascenso en 2008 que se mantiene en 2009 y asciende notablemente en 2010.

Ambas curvas descienden y ascienden hasta 2008, con un repunte claro en este año. La caída en éste año del consumo hace que las curvas difieran en su inclinación descendente. En el año 2010 ambas curvan inician un claro ascenso.

TABLA 26.- Consumo de Piperacilina Tazobactam y resistencias en el periodo 2006-2010.

	2006	2007	2008	2009	2010
PIPERACILINA TAZOBATAM (mg)	8,14	9,35	9,61	10,52	8,93
Resistencias (%)	13,40	11,60	10,20	9,80	15,80

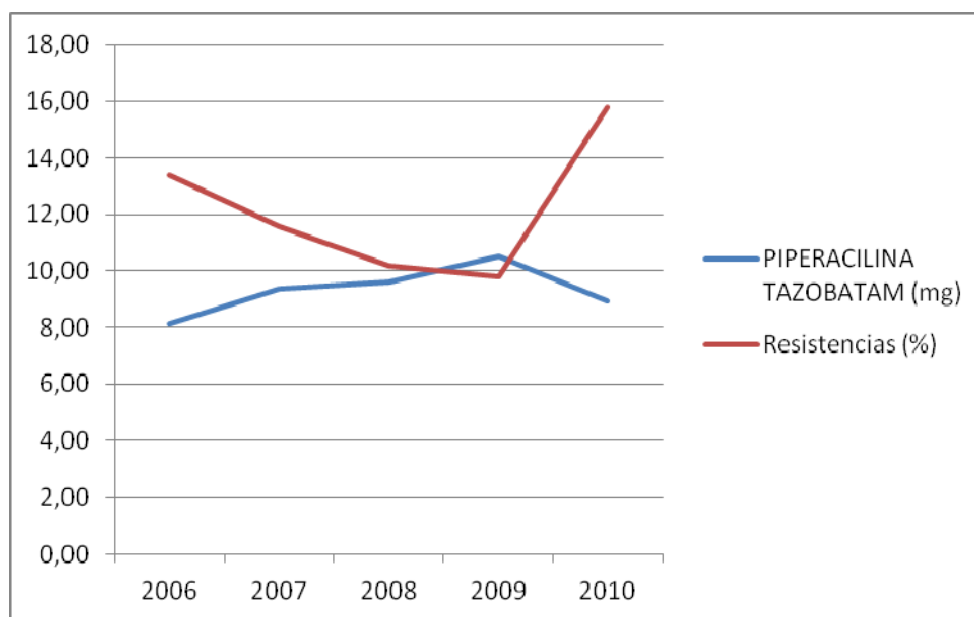


GRÁFICO 45.- CONSUMO DE PIPERACILINA TAZOBAZTAM Y RESISTENCIAS EN EL PERIODO 2006-2010.

Ascenso ininterrumpido del consumo desde 2006 hasta 2009, para en 2010 descender.

Descenso ininterrumpido de las resistencias desde el principio del periodo hasta 2009 para ascender el último año.

Las curvas de consumo y resistencias, se comportan de forma antagónica ya que cuando una desciende la otra asciende y al contrario.

TABLA 27.- Consumo de Teicoplanina y resistencias en el periodo 2006-2010.

	2006	2007	2008	2009	2010
TEICOPLANINA (mg)	1,86	1,62	2,57	1,82	0,89
Resistencias (%)	0,70	0,70	0,90	0,00	1,10

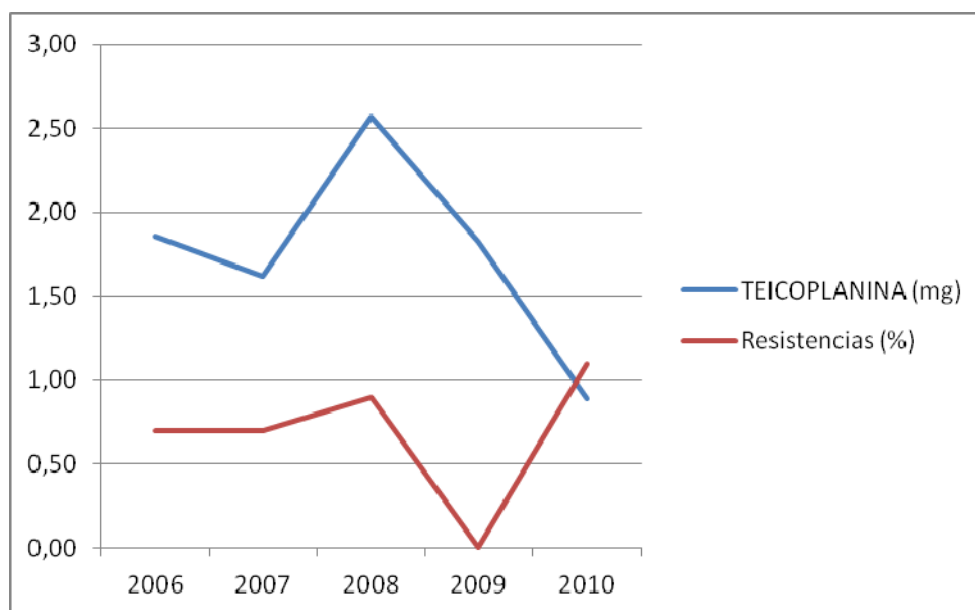


Gráfico 46.- Consumo de Teicoplanina y resistencias en el periodo 2006-2010.

Un descenso en 2007 antecede a un incremento del consumo en 2008 que caerá hasta el final del periodo a índices muy inferiores a los de años anteriores.

Resistencias estables de 2006 a 2007 para ascender ligeramente en 2008 sin resistencias en 2009 y ascender claramente por encima de los niveles de años anteriores en 2010.

Consumo y resistencias tienen comportamientos similares excepto en 2010 en que el consumo cae de forma clara para las resistencias volver a ascender.

TABLA 28.- Consumo de Tobramicina y resistencias en el periodo 2006-2010.

	2006	2007	2008	2009	2010
TOBRAMICINA (mg)	0,55	1,07	0,69	0,68	0,38
Resistencias (%)	11,70	9,80	12,50	15,60	18,30

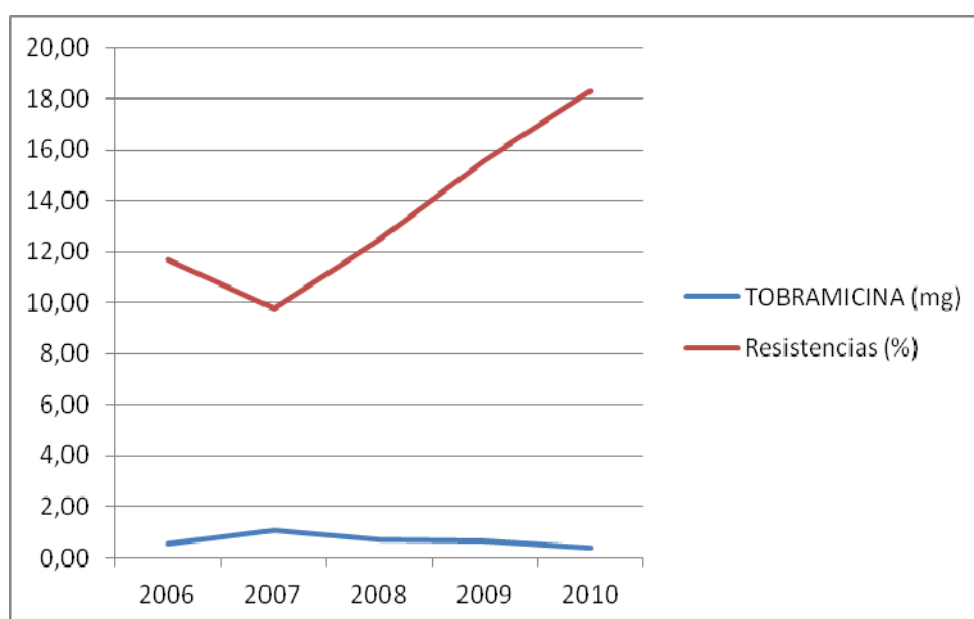


GRÁFICO 47.- CONSUMO DE TOBRAMICINA Y RESISTENCIAS EN EL PERIODO 2006-2010.

Consumo que durante el quinquenio se mantiene muy estable con ligero descenso al final del periodo y un ligero repunte en 2007.

Caída de las resistencias en 2007 para ascender hasta el final del lustro sin interrupción.

Curvas muy distintas, ya que mientras el consumo se mantiene estable, las resistencias tras una pequeña caída, no paran de ascender hasta el final.

TABLA 29.- Consumo de Timetroprim y resistencias en el periodo 2006-2010.

	2006	2007	2008	2009	2010
TRIMETROPRIM (mg)	5,22	6,15	2,23	5,90	6,05
Resistencias (%)	29,20	31,30	28,50	33,30	29,00

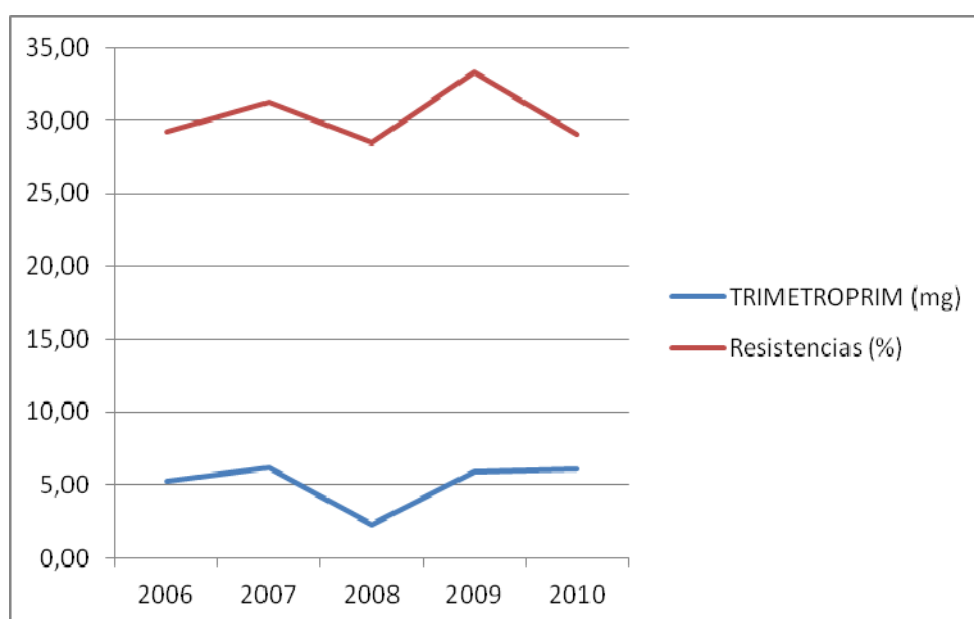


Gráfico 48.- Consumo de Timetroprim y resistencias en el periodo 2006-2010.

El timetroprim tiene un ligero ascenso del consumo en 2007, una caída en 2008 hasta un tercio del consumo anterior, un ascenso hasta alcanzar las cifras anteriores en 2009 y al final del quinquenio una estabilización.

Alternancia entre el ascenso y descenso año a año de las resistencias para al final mantener el nivel con el que empezó el periodo.

Curvas semejantes de consumo y resistencias, con un descenso algo más pronunciado de las resistencias, en el último año del lustro.

TABLA 30.- Consumo de Vancomicina y resistencias en el periodo 2006-2010.

	2006	2007	2008	2009	2010
VANCOMICINA (mg)	2,14	2,21	2,64	2,39	1,49
Resistencias (%)	1,00	0,30	1,40	0,60	3,30

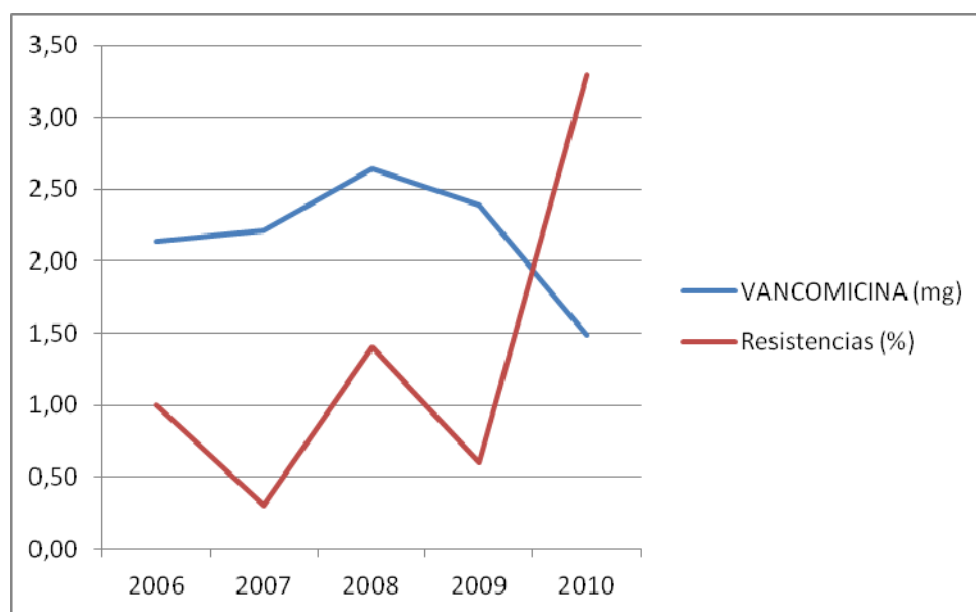


Gráfico 49.- Consumo de Vancomicina y resistencias en el periodo 2006-2010.

Ascenso del consumo en los dos primeros años, con mayor intensidad en el segundo, para caer hasta el final con un descenso más pronunciado el último año.

Curva de resistencias con descensos y ascensos, alternando año a año con un ascenso muy pronunciado en el último, hasta triplicar el resto.

Curvas dispares, donde cabe destacar el último año en que cuando el consumo desciende las resistencias aumentan bruscamente.

RELACIÓN ENTRE EL CONSUMO ANTIMICROBIANOS Y LA APARICIÓN DE RESISTENCIAS FRENTE A CADA UNO DE LOS MICROORGANISMOS.

AMPICILINA

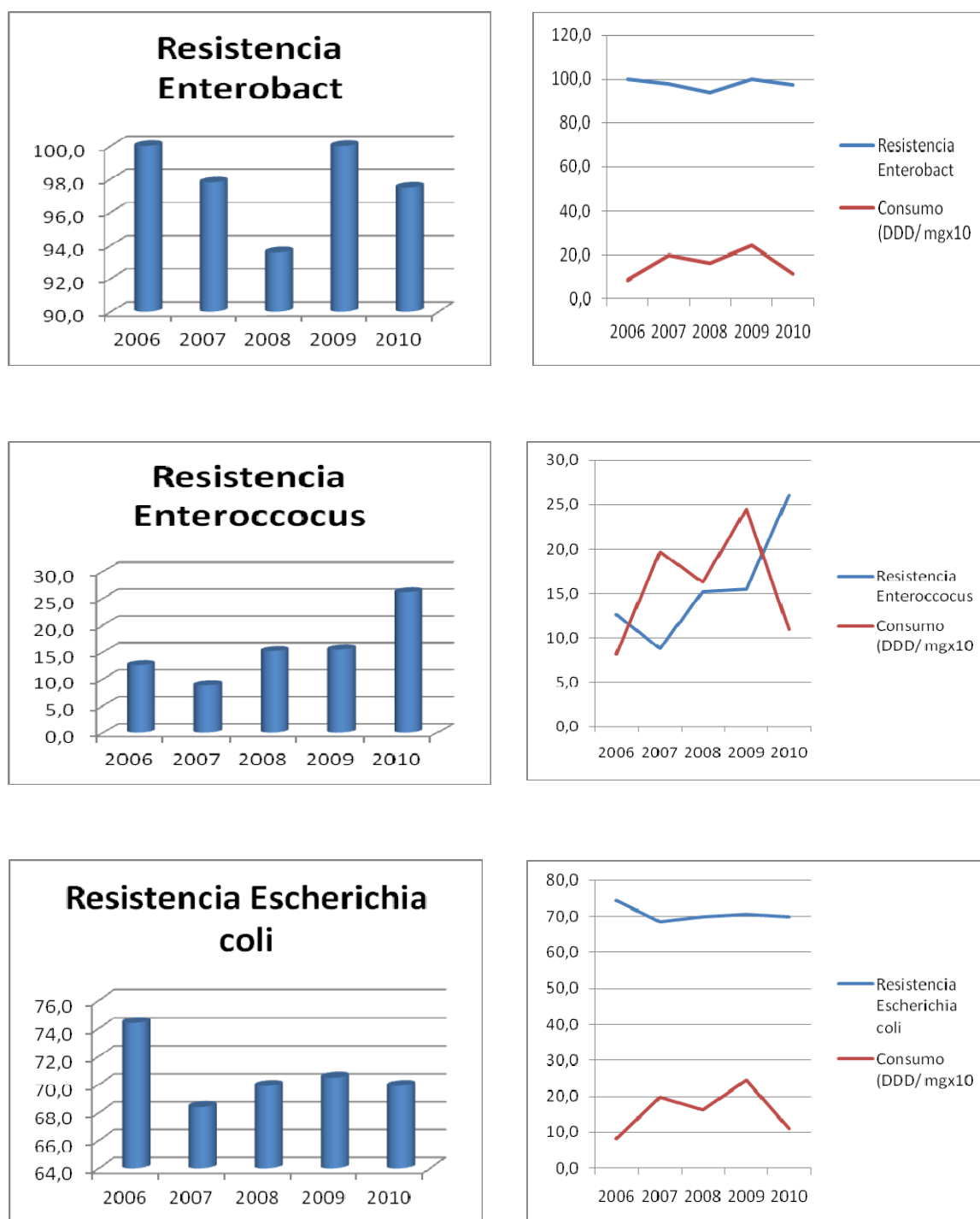


Gráfico 50 .- Representación gráfica de los microorganismos resistentes a la Ampicilina durante el periodo 2006- 2010

La evolución de las resistencias del *Enterobacter* a la Ampicilina tiene dos picos altos en 2006 y 2009 con el 100%. Desde el 100% de 2006 desciende al 97,8% en 2007 y al 93,6 % en 2008. En 2010 hay un nuevo descenso a 97,5%.

Las curvas de resistencia del *Enterobacter* y consumo de Ampicilina en el periodo de estudio tienen la misma tendencia de descenso y ascenso excepto el primer año en que las resistencias descienden mientras que el consumo asciende.

La resistencia del *Enterococcus* a la ampicilina inicia en 2006 con 12,6%, una leve caída en 2007 al 8,8%, un ascenso en 2008 al 15,2%, se mantiene en 2009 y asciende en 2010 al 26,1%.

Las curvas de resistencia y consumo en el primer año son antagónicas, cuando las resistencias descienden los consumos ascienden (2007) y cuando los consumos bajan las resistencias ascienden (2008). Entre 2008 y 2009 las resistencias tienen un valle mientras el consumo sube y el último año del periodo vuelven a ser antagónicas, el consumo desciende de manera llamativa y las resistencias también lo hacen de manera ascendente.

Las resistencias a la ampicilina del *Escherichia coli* parten de un 74,4% en el año 2006, para en 2007 producirse un descenso claro al 68,4%, un ascenso en 2008 al 69,9% y mantenerse hasta el final del periodo en estas cifras.

La relación resistencia-consumo tiene unos comportamientos muy diferentes con un ascenso del consumo en 2007 mientras las resistencias descienden. En 2008 hay un ligero ascenso de las resistencias mientras el consumo desciende. En 2009 hay un ascenso del consumo y en 2010 un descenso, mientras que las resistencias mantienen un periodo valle desde 2007 a 2010.

AMPICILINA

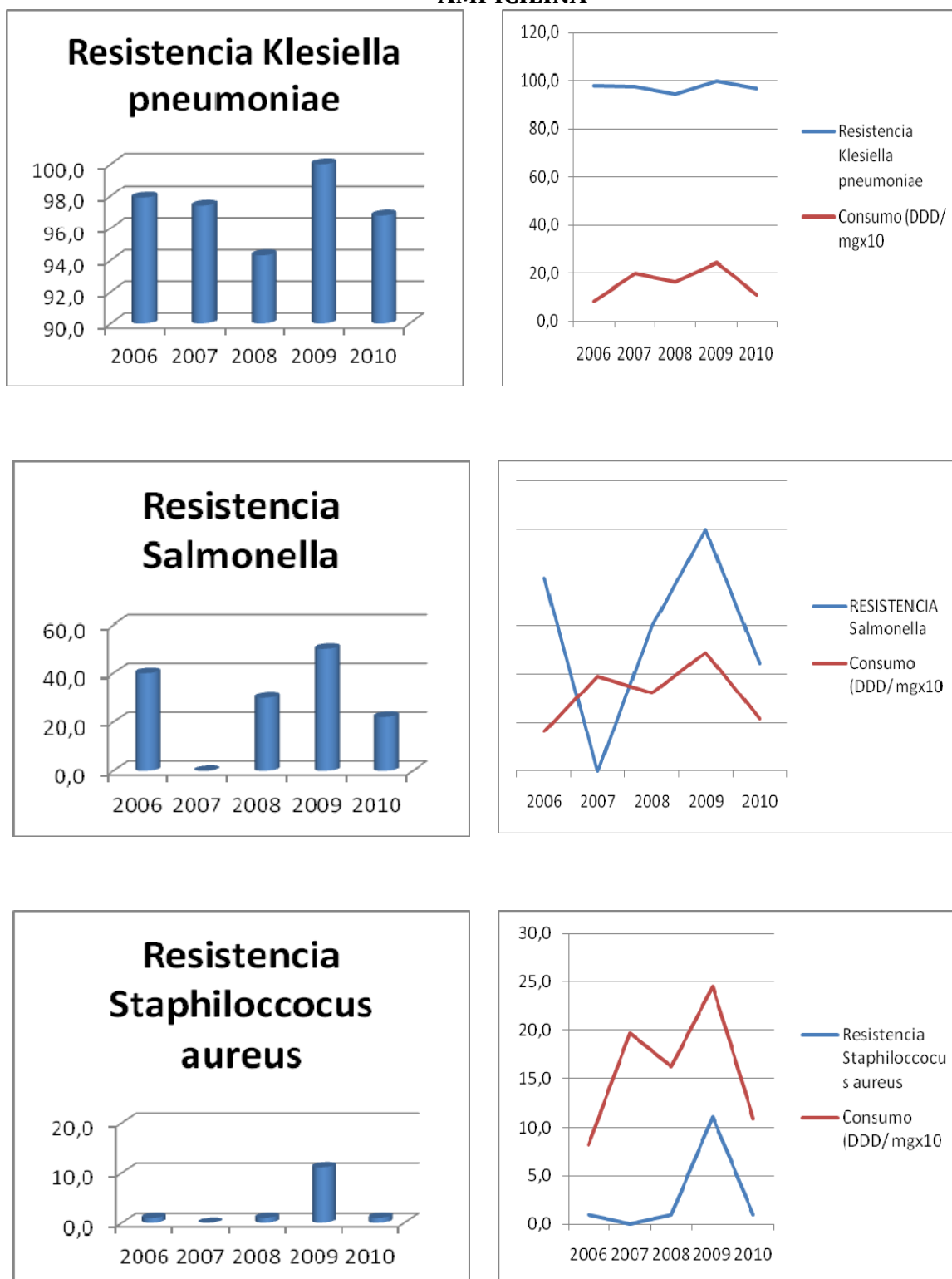


Gráfico 51.- Representación gráfica de los microorganismos resistentes a la Ampicilina durante el periodo 2006- 2010.

Las resistencias a la Ampicilina de la *Klebsiella pneumoniae*, presentan una curva ligeramente descendente desde el 97,9% de 2006 al 94,3% de 2008, para tener un repunte en 2009 con el 100% y descender ligeramente en 2010 al 96,8%.

Las curvas de consumo y resistencia tienen un movimiento similar con ligeros ascensos y descensos aunque algo más pronunciado en el caso del consumo.

Las resistencias de la *Salmonella* a la Ampicilina en 2006 son del 40%, sin resistencias en 2007, en 2008 desciende al 30%, un repunte en 2009 hasta el 50% y un nuevo descenso en 2010 al 22,2%.

Las curvas de consumo y resistencias, mientras que de 2006 a 2008 las resistencias descienden, el consumo asciende en 2007 y desciende en 2008. A partir de aquí el comportamiento es igual, ascenso en 2009 y descenso en 2010.

Las resistencias del *Estafilococcus aureus* a la Ampicilina, durante el periodo 2006 a 2008 apenas son significativas estando en torno al 1%, pero en 2009 asciende al 11,1% para descender de nuevo hasta el 1% en 2010.

Las curvas de consumo y resistencias, presentan un primer periodo en que asciende el consumo en 2007 y desciende en 2008 mientras que las resistencias apenas son significativas en 2009 ambas curvas presentan un claro ascenso para en 2010 caer ambas de manera llamativa.

CEFALOSPORINAS (Cefotaxima)

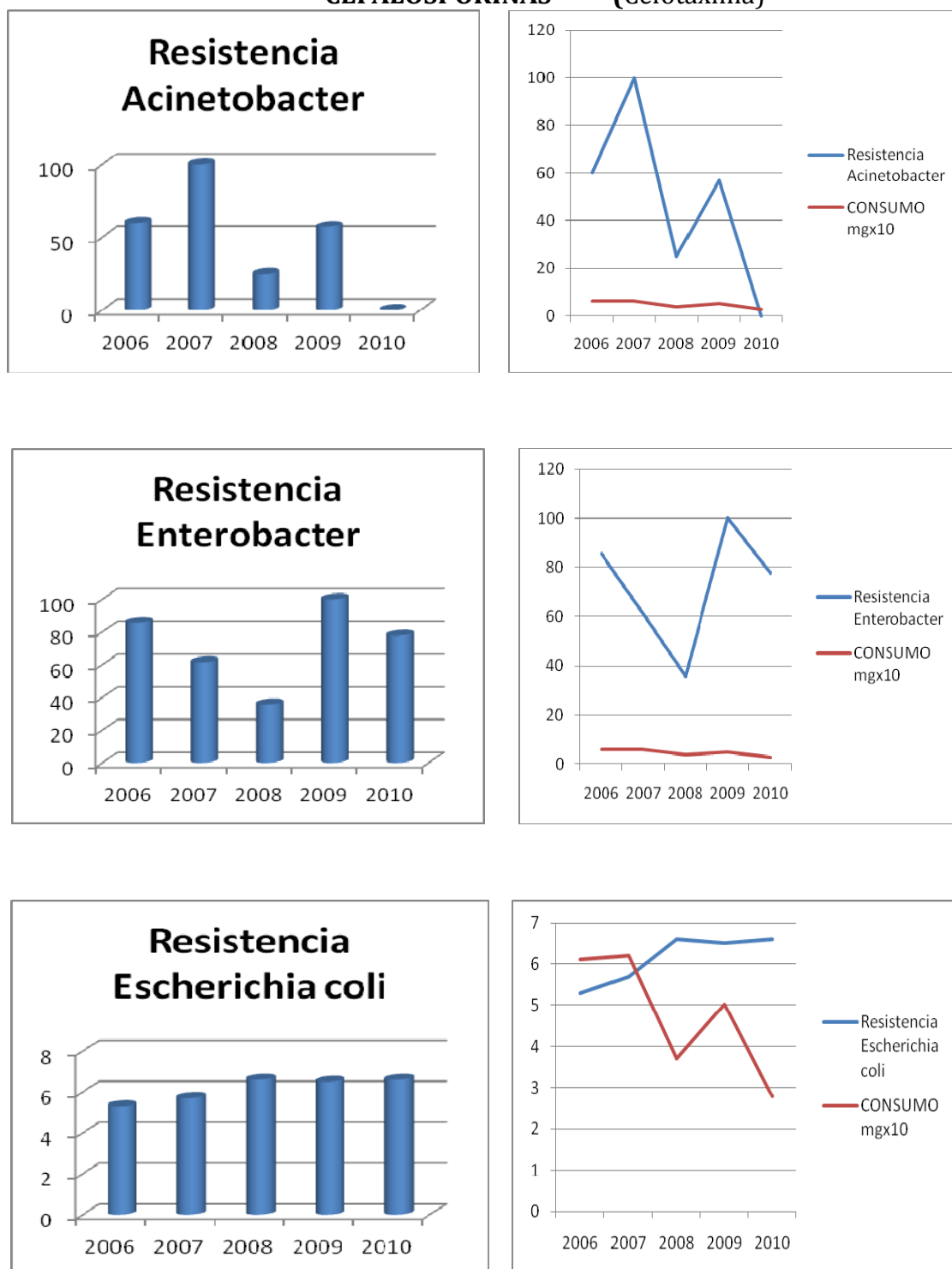


GRÁFICO 52.- REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LOS MICROORGANISMOS RESISTENTES A LA CEFOTAXIMA DURANTE EL PERIODO 2006- 2010.

CEFOTAXIMA

Las resistencias del *Acinetobacter* a la Cefotaxima tienen un ascenso del 60% en 2006 al 100% en 2007, con una caída en 2008 al 25% y un repunte en 2009 hasta el 57,1% no habiendo resistencias en 2010.

La curva de las resistencias en el periodo 2006 a 2010 mostró ascensos en 2007 y 2009 y descensos el resto de los años, mientras que la curva del consumo es más lineal, coincidiendo los descensos del consumo en 2008 y 2010 con los de la curva de resistencias.

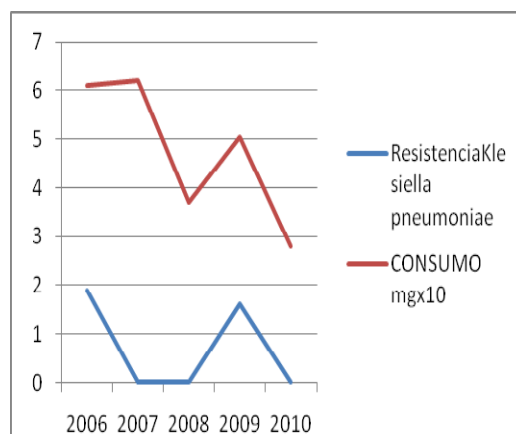
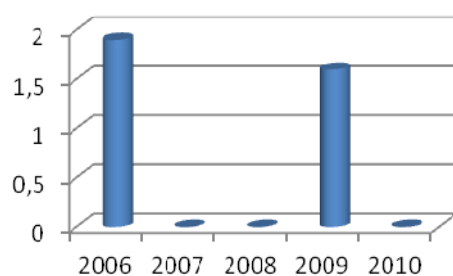
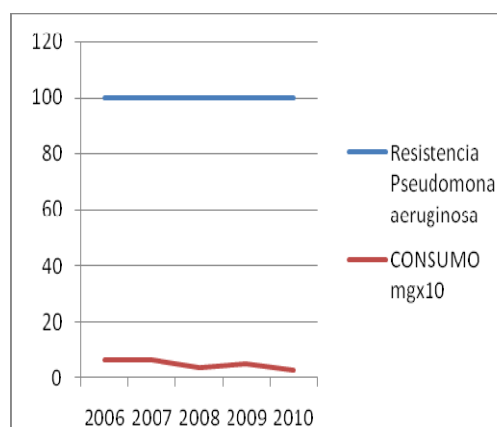
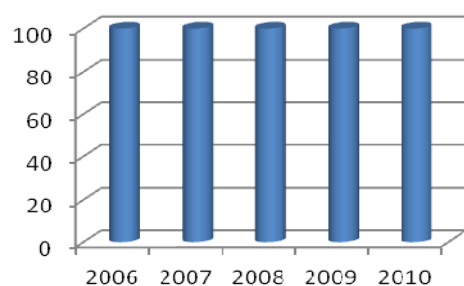
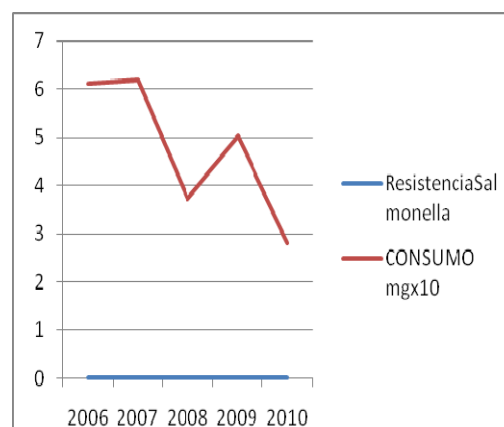
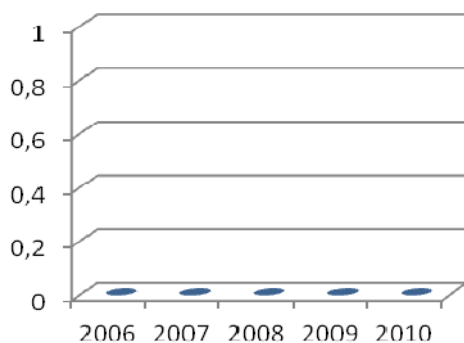
Las resistencias del *Enterobacter* a la cefotaxima presentan una caída desde el 85,7% en 2006 hasta los 35,7% de 2008 para alcanzar en 2009 el 100% y caer de nuevo a los 77,8% en 2010.

Las curva de resistencia desciende desde 2006 a 2008, con un ascenso en 2009 y nuevo descenso en 2010 aunque algo menos marcado que el de 2008, coincidiendo con las caídas del consumo en 2008 y 2010.

Las resistencias del *Escherichia coli* a la cefotaxima son muy lineales, iniciándose en 2006 con un 5,3% para ascender al punto máximo del periodo en 2008 con un 6,6% y mantenerse así hasta 2010.

Las curvas de resistencia y consumo no son coincidentes ya que el consumo tiene una caída en 2008 y 2010 al tiempo que las resistencias ascienden de 2006 a 2008 y luego mantienen un valle.

CEFOTAXIMA

Resistencia Klesiella pneumoniae**Resistencia Pseudomona aeruginosa****Resistencia Salmonella**

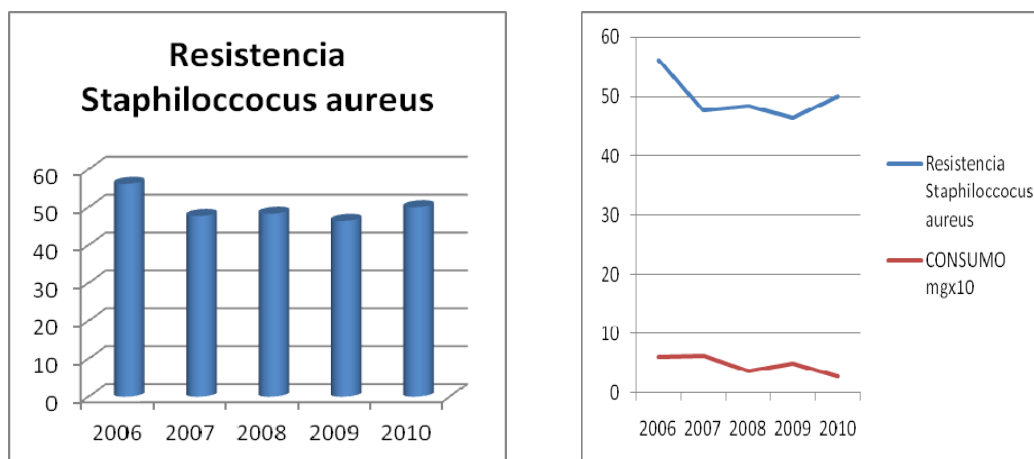


Gráfico 53.- Representación gráfica de los microorganismos resistentes a la Cefotaxima durante el periodo 2006- 2010.

Las resistencias de la *Klebsiella pneumoniae* a la Cefotaxima tienen un pequeño porcentaje en 2006 del 1,9% para no tener resistencias en 2007 y 2008. En 2009 un 1,6% y de nuevo en 2010 no haber resistencias.

Las curvas de resistencia y consumo son muy similares, sobre todo en 2009 en que ambas ascienden y 2010 en que descienden.

Las resistencias de la *Pseudomona aeruginosa* a la Cefotaxima se mantienen durante todo el periodo en el 100%.

La curva de resistencias y consumo no coinciden ya que la curva de resistencias es lineal mientras que la del consumo tiene descensos en 2008 y 2010 con un repunte en 2009.

La resistencia de la *Salmonella* a la Cefotaxima en este periodo es nula ya que no se presentan resistencias.

Las resistencias del *Estafilococcus aureus* a la Cefotaxima presentan una curva muy estable con un descenso del 56,2% en 2006 al 47,7% en 2007, un li-

gerísimo ascenso en 2008 al 48,3%, descenso en 2009 al 46,4% y un pequeño ascenso al 50% en 2010.

Las curvas de consumo y resistencia se diferencian en las tendencias, con pequeños cambios ascienden y descienden en dirección contraria, el año que sube una baja la otra y viceversa.

CEFTAZIDIMA

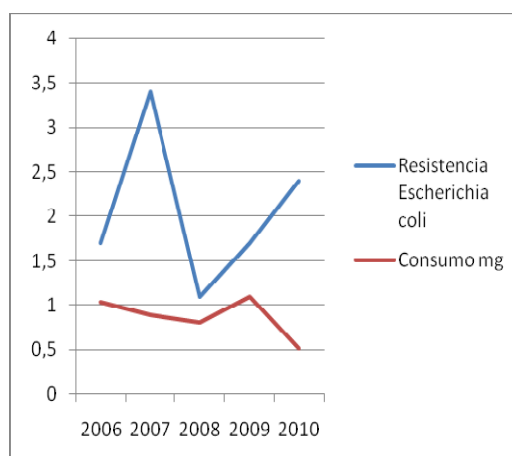
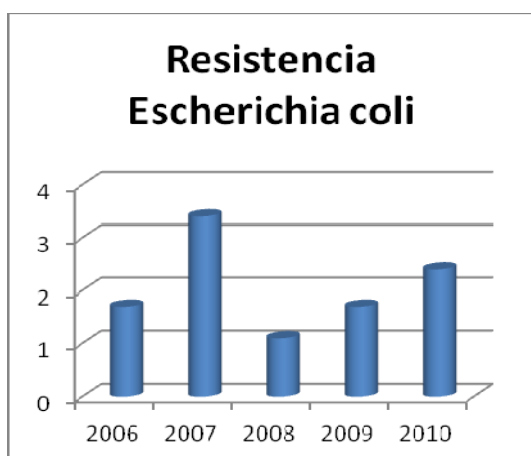
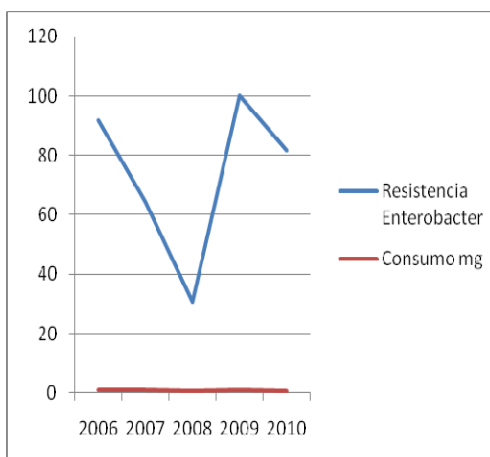
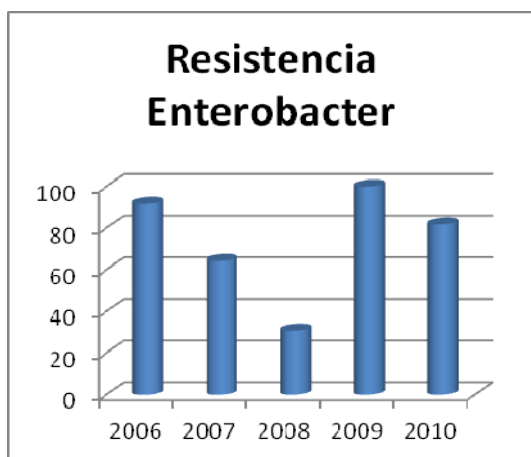
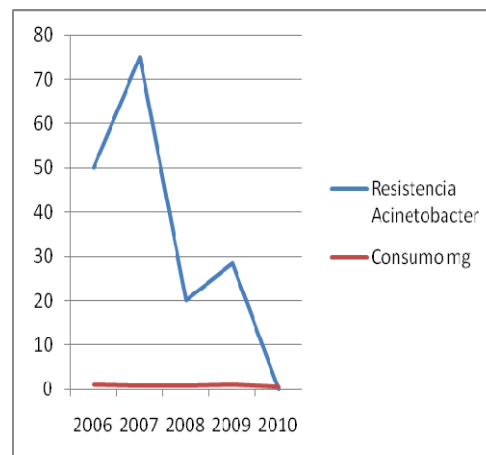
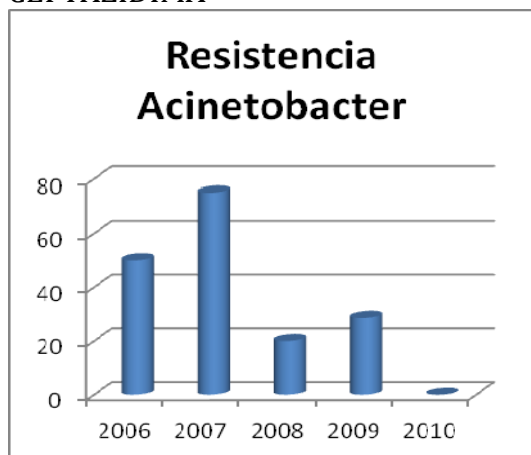


Gráfico 54.- Representación gráfica de los microorganismos resistentes a la Ceftazidima durante el periodo 2006- 2010.

CEFTAZIDIMA

Las resistencias de *Acinetobacter* a la Ceftazidima pasan del 50% de 2006 al 75% en 2007, para caer en 2008 al 20% y subir ligeramente en 2009 al 28,6%. Sin resistencias en 2010.

La curva de resistencias tiene un pico alto en 2007, una fuerte caída en 2008 y un pico leve en 2009, mientras que la curva de consumo desciende ligeramente desde el principio hasta 2008, con un leve pico de ascenso en 2009 al igual que las resistencias y de nuevo caída en 2010.

Las resistencias del *Enterobacter* a la Ceftazidima caen del 97,6% en 2006 hasta el 30,8% en 2008, una subida hasta el 100% en 2009 y una nueva caída hasta el 81,8% en 2010.

Las curvas de consumo y resistencias tienen una tendencia similar con caída hasta 2008 desde 2006, un pico de subida en 2009 y de nuevo caída en 2010.

Las resistencias del *Escherichia coli* a la Ceftazidima, suben desde el 1,7% de 2006 hasta el 3,4% en 2007, cae en 2008 hasta el 11% y sube paulatinamente hasta el 2,4% de 2010.

La curva de resistencias y consumo se comportan de manera antagónica el primer año y el periodo, en 2007 las resistencias suben y el consumo baja para en 2010 el consumo bajar y las resistencias subir.

CEFTAZIDIMA

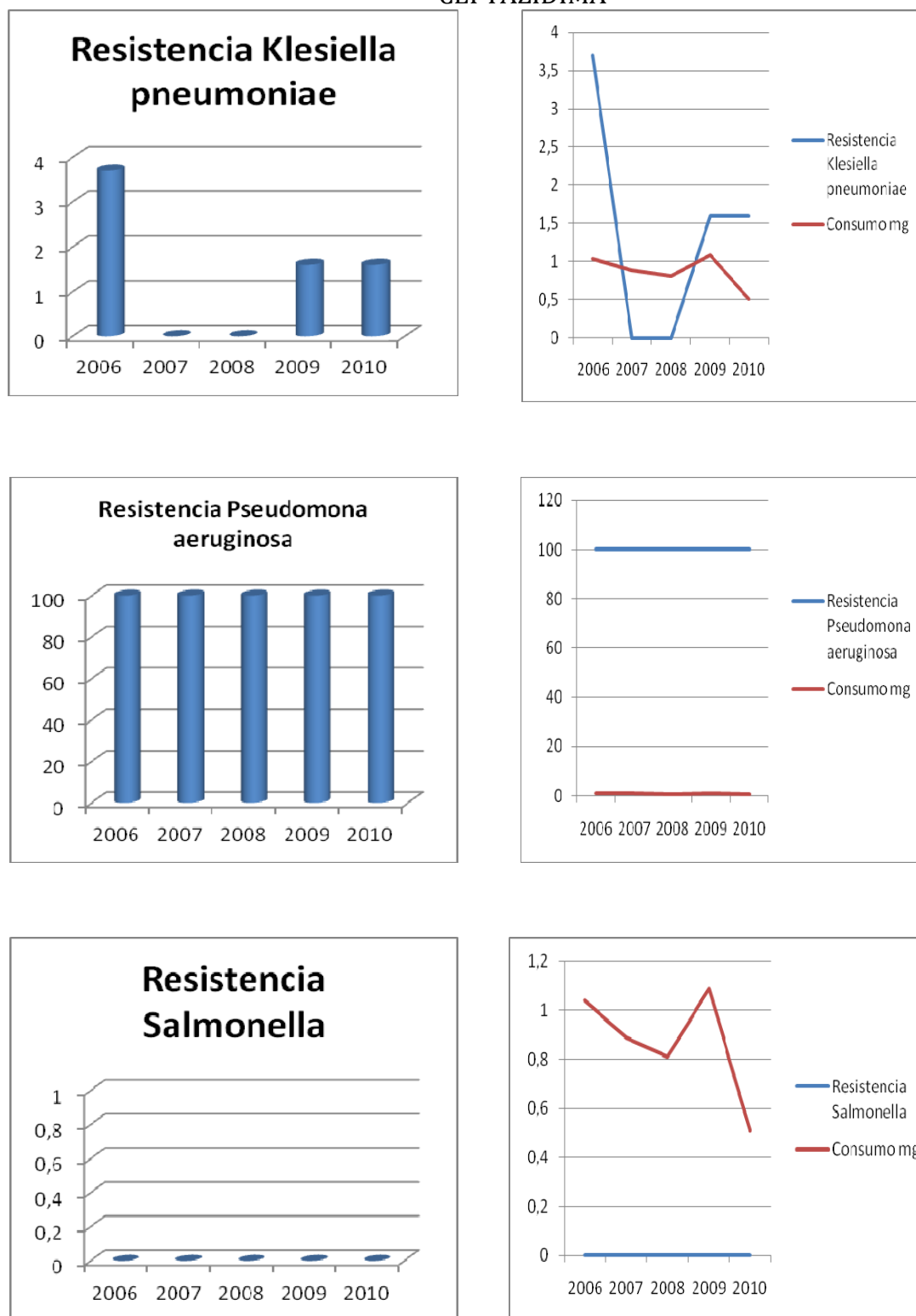


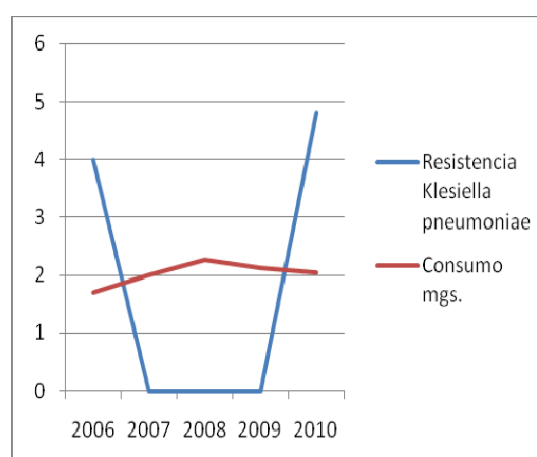
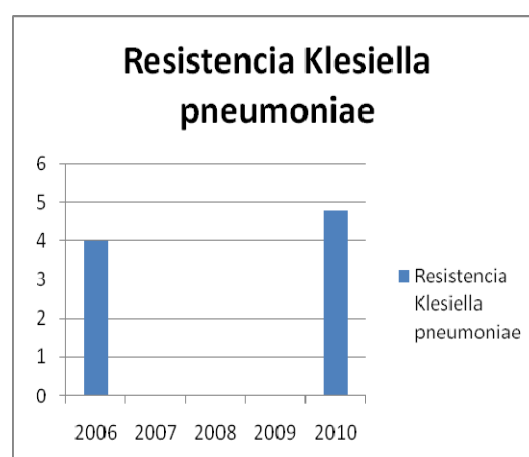
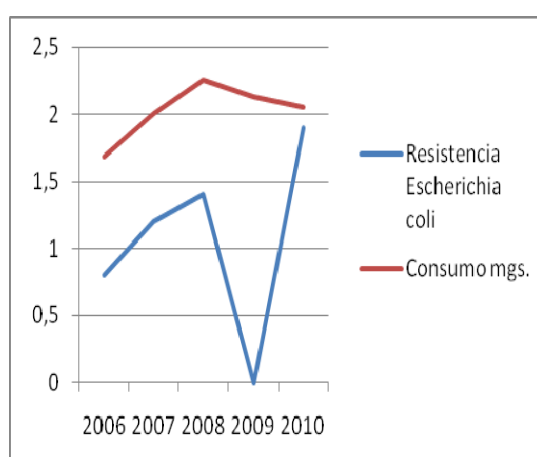
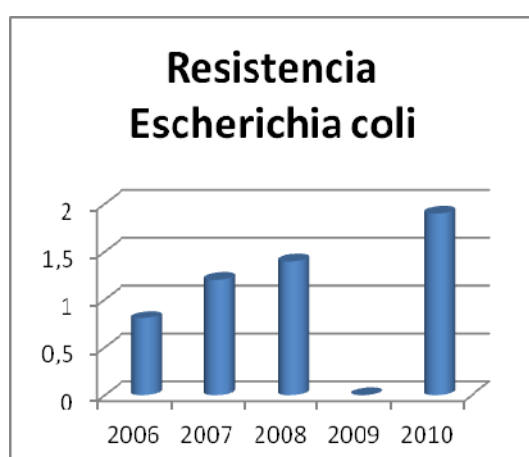
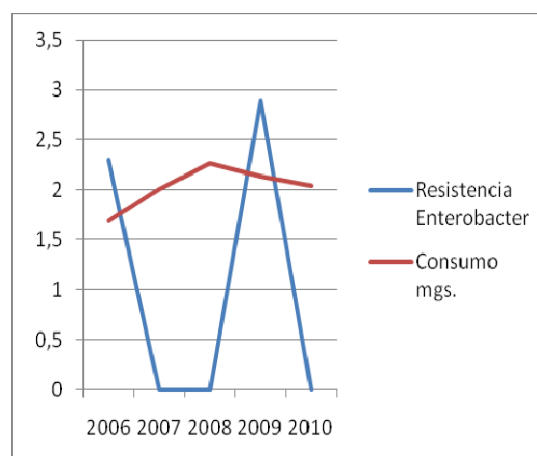
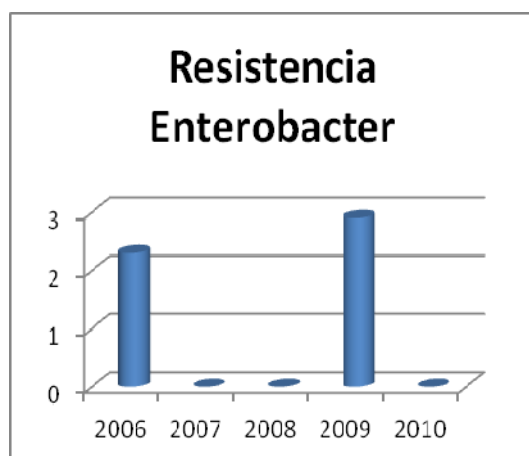
GRÁFICO 55.- REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LOS MICROORGANISMOS RESISTENTES A LA CEFTAZIDIMA DURANTE EL PERIODO 2006- 2010.

Las resistencias de la *Klebsiella* a la Ceftazidima parten de un 3,7% en 2006 para no volver a aparecer las resistencias hasta 2009 y 2010, ambas con un 1,6%.

Al final del periodo 2009 y 2010 la curva de resistencias se mantiene estable mientras que la del consumo desciende.

La resistencia de la *Pseudomona aeruginosa* a la Ceftazidima se mantiene en el 100% todo el periodo. La curva de consumo tiene ligeros descensos de 2006 a 2008, sube en 2009 y cae en 2010.

No hay en este periodo resistencias de la *Salmonella* a la Ceftazidima.

Carbapenem**Ertapenem**

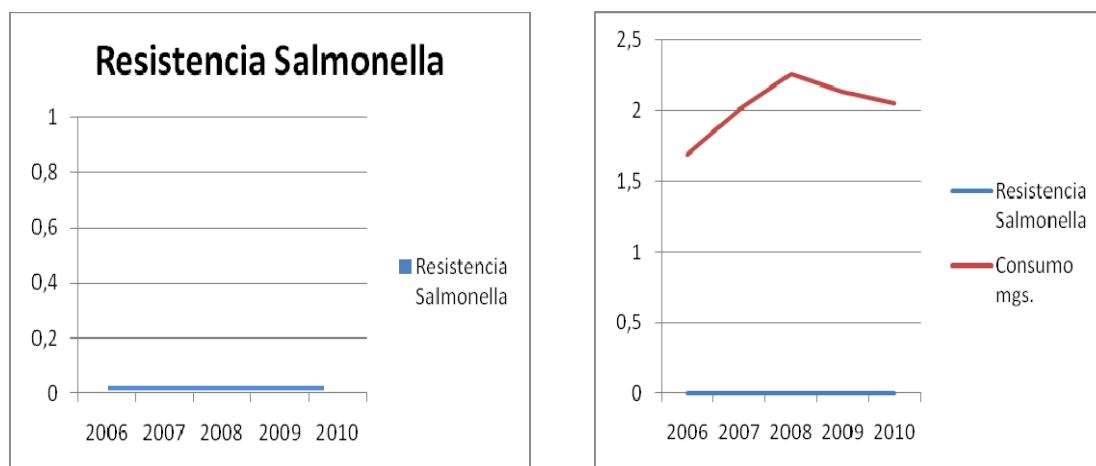


GRÁFICO 56.- REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LOS MICROORGANISMOS RESISTENTES ERTAPENEM DURANTE EL PERIODO 2006- 2010.

ERTAPENEM

Las resistencias del *Enterobacter* al Ertapenem solo se presenta en el 2006 con un 2,3% y en 2009 con un 2,9%.

La curva de consumo asciende de 2006 a 2007 y luego se mantiene estable hasta el final en 2010.

La resistencias del *Escherichia coli* al Ertapenem desciende ligeramente desde el 0,8% de 2006 hasta el 1,9% de 2010 salvo en el año 2009 en que no aparecen resistencias.

La curva de resistencias por tanto tiene un carácter ascendente de principio a final mientras que la del consumo asciende hasta 2008 y desciende posteriormente hasta 2010.

La resistencias de la *Klebsiella pneumoniae* al Ertapenem solo aparecen en 2006 con un 4% y en 2010 con 4,8%.

No hay resistencias de la *Salmonella* al ertapenem en todo el periodo.

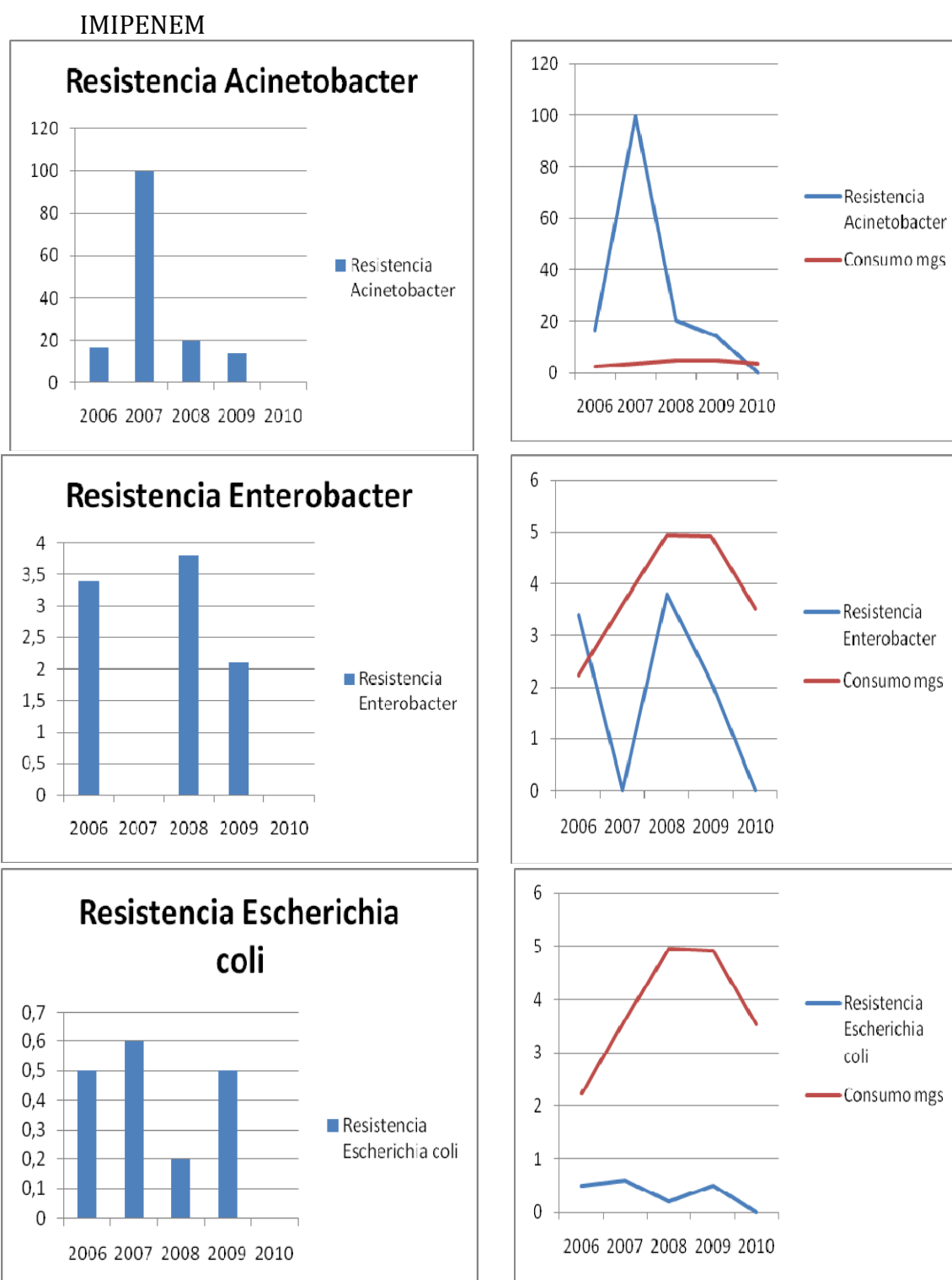


Gráfico 57.- Representación gráfica de los microorganismos resistentes al Imipenem durante el periodo 2006- 2010.

IMIPENEM

Las resistencias del *Acinetobacter* al Imipenem inician en 2006 con un 16% para en 2007 ascender al 100% y caer de nuevo en 2008 y 2009 a un 20% y 14% respectivamente.

La curva de resistencias del *Acinetobacter* presenta un pico alto en 2007 y luego un descenso, mientras que la del consumo es ascendente hasta el 2008, un valle en 2009 y descenso en 2010.

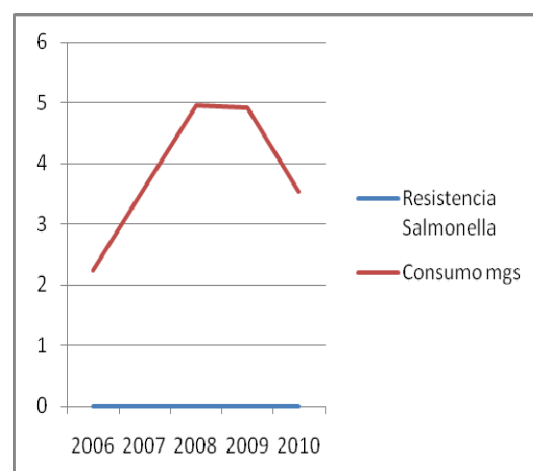
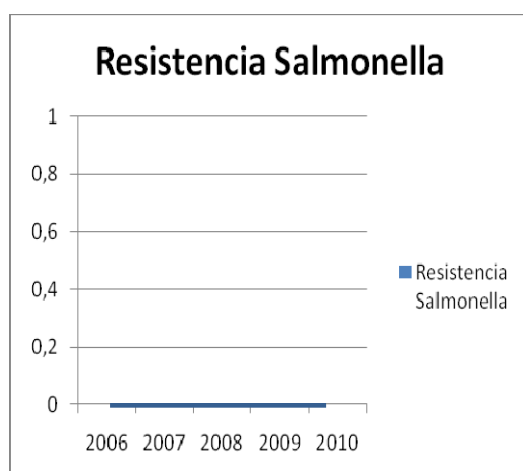
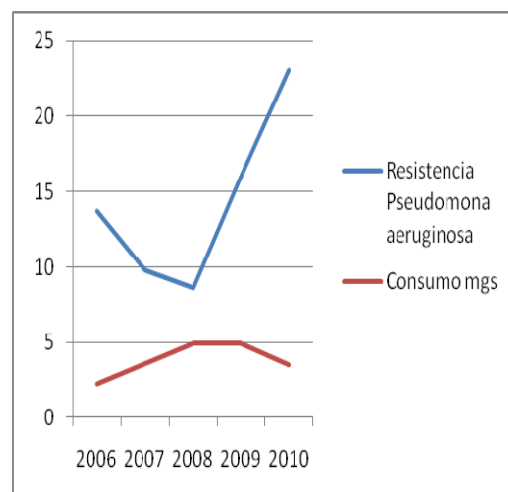
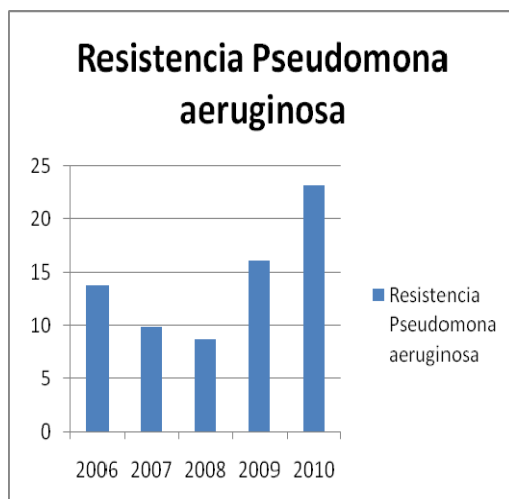
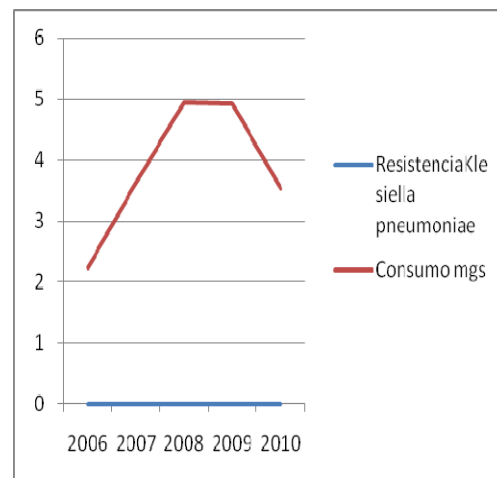
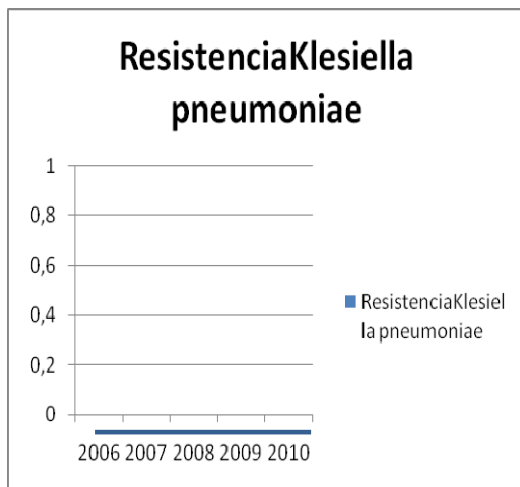
Las resistencias del *Enterobacter* al Imipenem cursan con un 3,4% en 2006, sin resistencias en 2007, un 3,8% en 2008 y un descenso al 2,1% en 2009 para no aparecer resistencias en 2010.

La curva de resistencias presenta un mantenimiento en 2006 y 2008 y una caída en 2009. La curva del consumo es ascendente hasta 2008 y desciende hasta el final en 2010.

Las resistencias del *Escherichia coli* al Imipenem presentan el 0,5% en 2006, 0,6% en 2007, baja al 0,2% en 2008, asciende al 0,5% en 2009 y no hay resistencias en 2010.

La curva de resistencias asciende en 2007 cae en 2008 y vuelve a ascender en 2009 mientras que la del consumo asciende hasta 2008 y luego se mantiene hasta 2009 para caer en 2010.

Imipenem



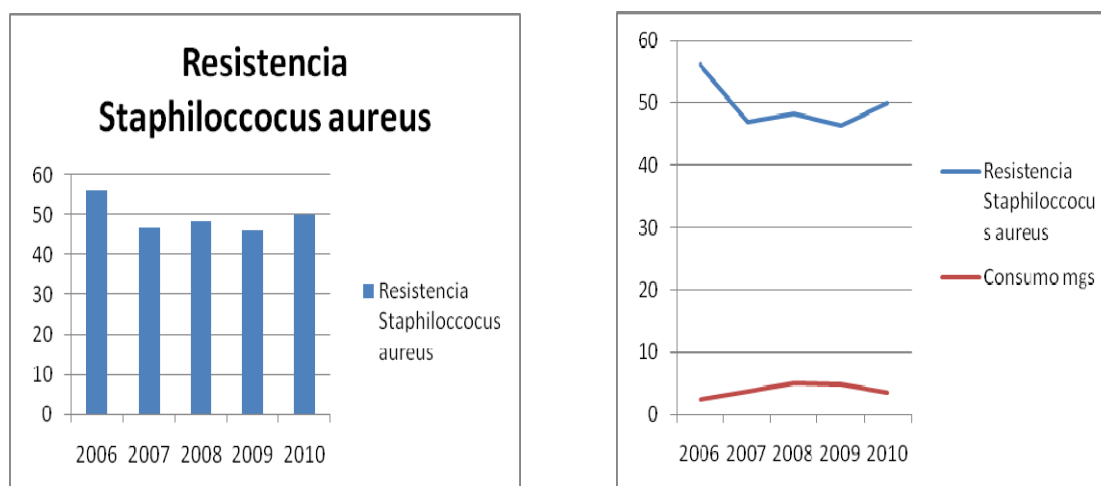


Gráfico 58.- Representación gráfica de los microorganismos resistentes a Imipenem durante el periodo 2006- 2010.

Las resistencias de la *Pseudomona aeruginosa* al Imipenem inician en 2006 con un 13,7%, desciende a 9,8% y 8,6% en 2007 y 2008 respectivamente y asciende al 16% en 2009 y a un 23,1% en 2010.

Las curvas de resistencias y consumo son antagónicas con descensos de las resistencias cuando los consumos ascienden y con ascensos de las resistencias cuando los consumos descienden.

Las resistencias del *Estafilococcus aureus* al Imipenem en 2006 es del 56,2%, en 2007 del 46,9%, en 2008 del 48,3% en 2009 de 46,4% y en 2010 del 50%.

Las curvas de resistencias y consumo no coinciden ya que la de resistencias desciende un año y asciende al siguiente aunque levemente de principio a final del periodo mientras que la del consumo es ascendente del principio del periodo hasta 2008, se mantiene en 2009 y cae en 2010.

No hay resistencias al imipenem de la *Klebsiella* y *Salmonella* durante el periodo.

Meropenem

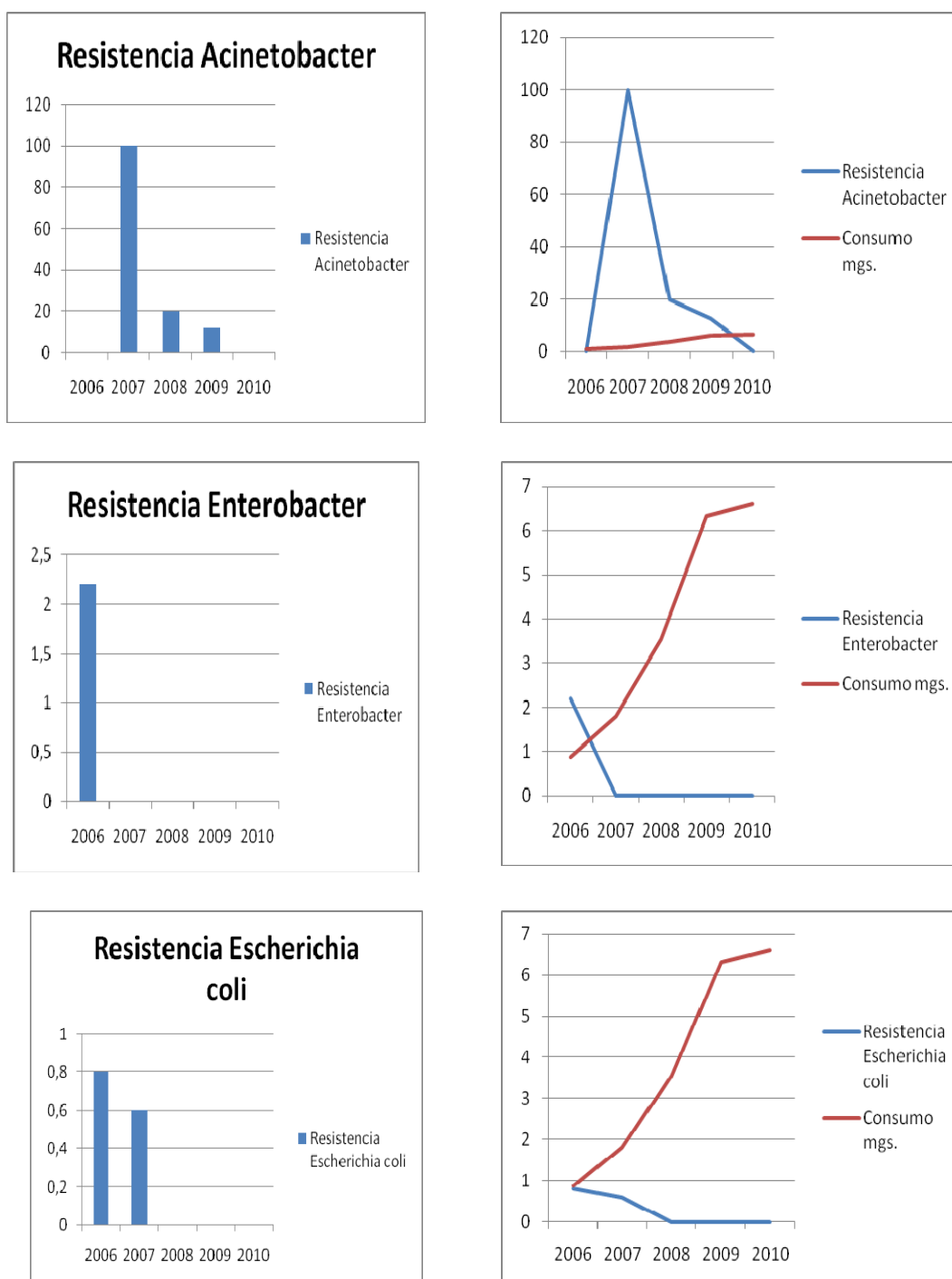


Gráfico 59.- Representación gráfica de los microorganismos resistentes Meropenem durante el periodo 2006- 2010.

MEROPENEM

Las resistencias del *Acinetobacter* al Meropenem no tienen presencia en 2006 y 2010, en 2007 aparecen con un 100% para en 2008 y 2009 caer a un 20% y 12,5% respectivamente.

Las curvas de resistencia y consumo son antagónicas, la de las resistencias es descendente en los tres años de presencia mientras que la del consumo es ascendente de principio a final del periodo.

Las resistencias del *Enterobacter* al Meropenem solo tienen presencia al inicio del periodo con 2,2% en 2006.

Las resistencias del *Escherichia coli* al Meropenem presentan un 0,8% en 2006 y un 0,6% en 2007.

Si las resistencias en estos años descienden, el consumo de meropenem asciende.

Meropenem

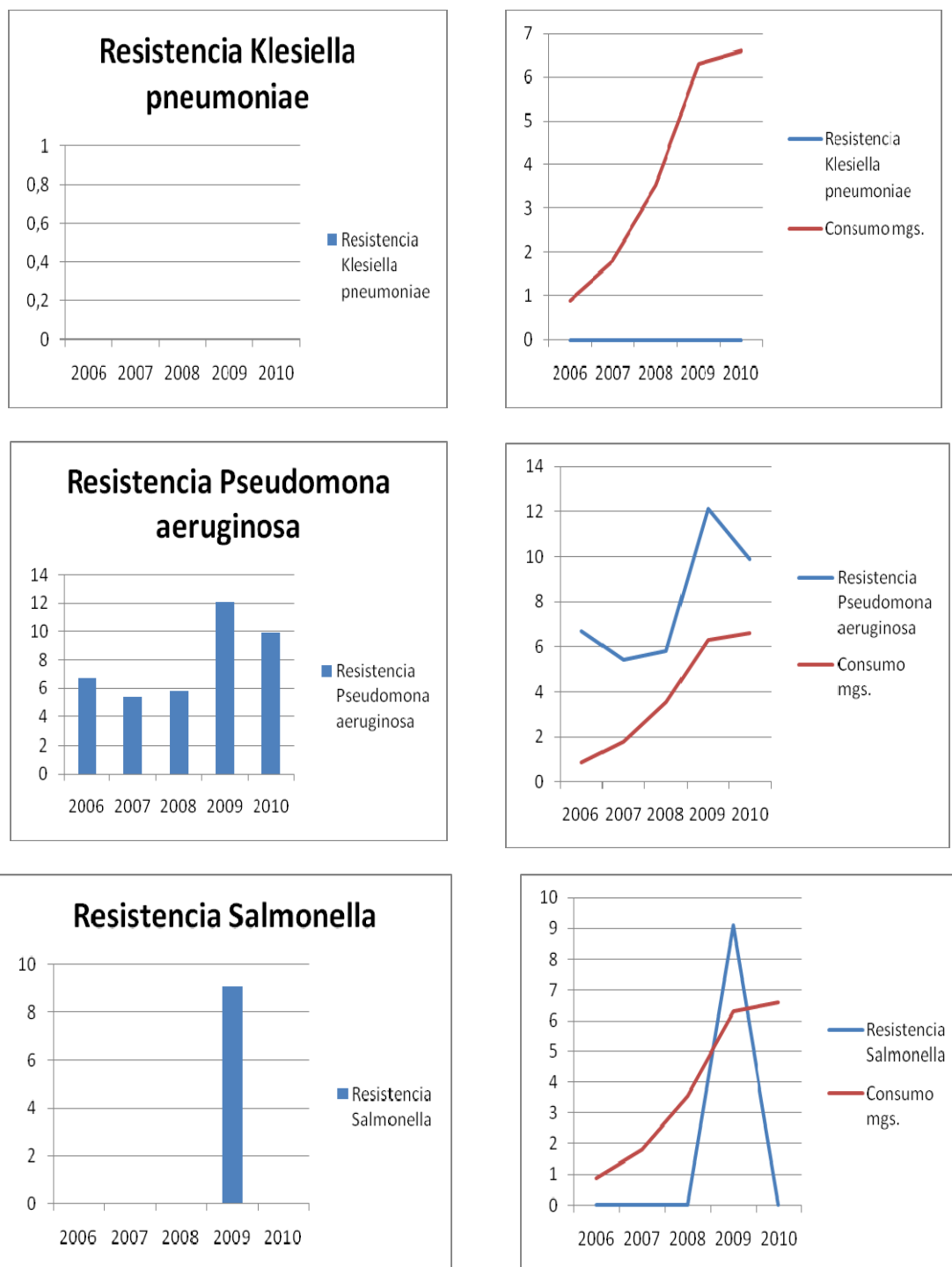


Gráfico 60.- Representación gráfica de los microorganismos resistentes Meropenem durante el periodo 2006- 2010.

Las resistencias de la *Pseudomona aeruginosa* inicia en 2006 con un 6,7% en 2007, baja a 5,4% en 2008 asciende al 5,8%, al 12,1% en 2009 para descender en 2010 al 9,9%.

La curva de resistencias tiene un carácter ascendente excepto en el principio (2006) y al final del periodo (2010) que descende mientras que la del consumo se muestra siempre ascendente.

Las resistencias de la *Salmonella* al Meropenem solo se hacen presentes en 2009 con un 9,1%.

Quinolonas

Ciprofloxacino

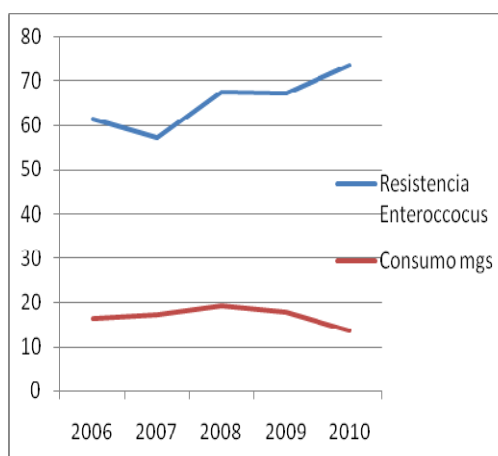
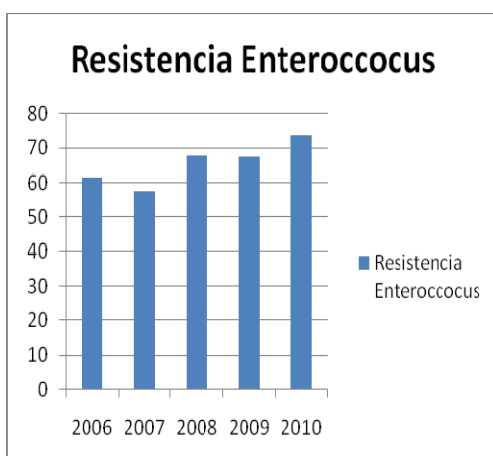
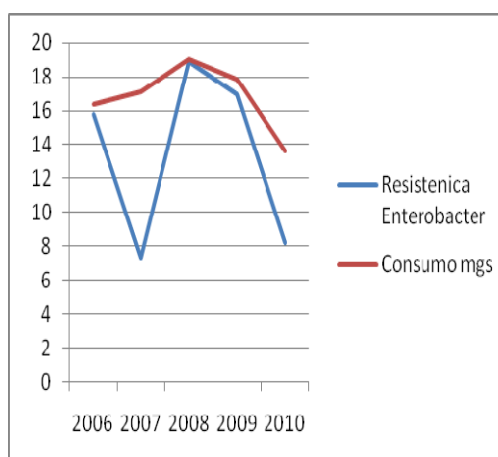
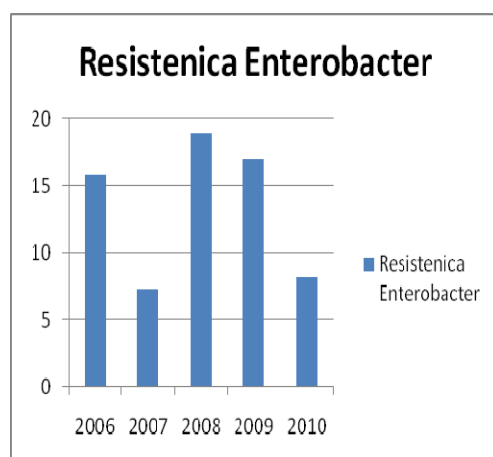
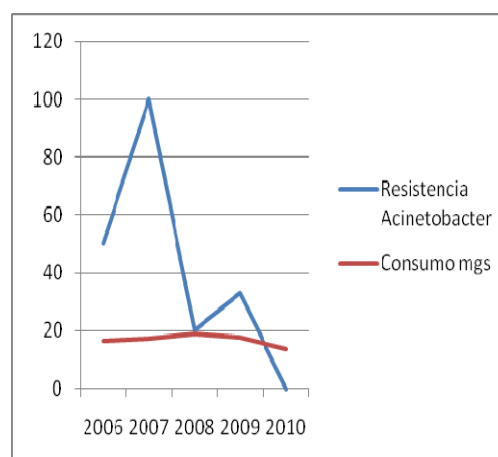
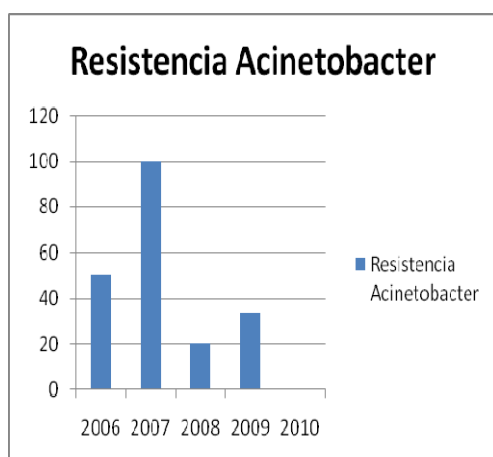


GRÁFICO 61.- REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LOS MICROORGANISMOS RESISTENTES AL CIPROFLOXACINO DURANTE EL PERIODO 2006- 2010.

CIPROFLOXACINO

Las resistencias del *Acinetobacter* al Ciprofloxacino parten de un 50% en 2006 para ascender a 100% en 2007, descender en 2008 a 20% y experimentar un ligero ascenso a 33,3% en 2009 para no encontrar resistencias en 2010.

Las curvas de resistencia y consumo coinciden en su ascenso en 2007, pero en 2008 mientras las resistencias caen bruscamente, el consumo asciende ligeramente y en 2009 mientras las resistencias ascienden el consumo desciende.

Las resistencias del *Enterobacter* al Ciprofloxacino pasan del 15,8% en 2006 al 7,3% en 2007. En 2008 ascienden al 18,9% para ligeramente descender al 17% en 2009 y caer en 2010 al 8,2%.

Las curvas de resistencia y consumo excepto en 2007 en que las resistencias caen y el consumo asciende, tienen un comportamiento similar con ascenso en 2008 y descenso hasta el final del periodo.

Las resistencias del *Enterococcus* al Ciprofloxacino en 2006 presentan un 61,4% para en 2007 bajar al 57,4%, asciende en 2008 a 67.6%, se mantiene en un 67,3% en 2009 y asciende en 2010 a 73,6%.

Las curvas coinciden entre 2007 y 2009 para en 2006 subir el consumo y descender la resistencia y en 2010 descender el consumo y ascender las resistencias.

Ciprofloxacino

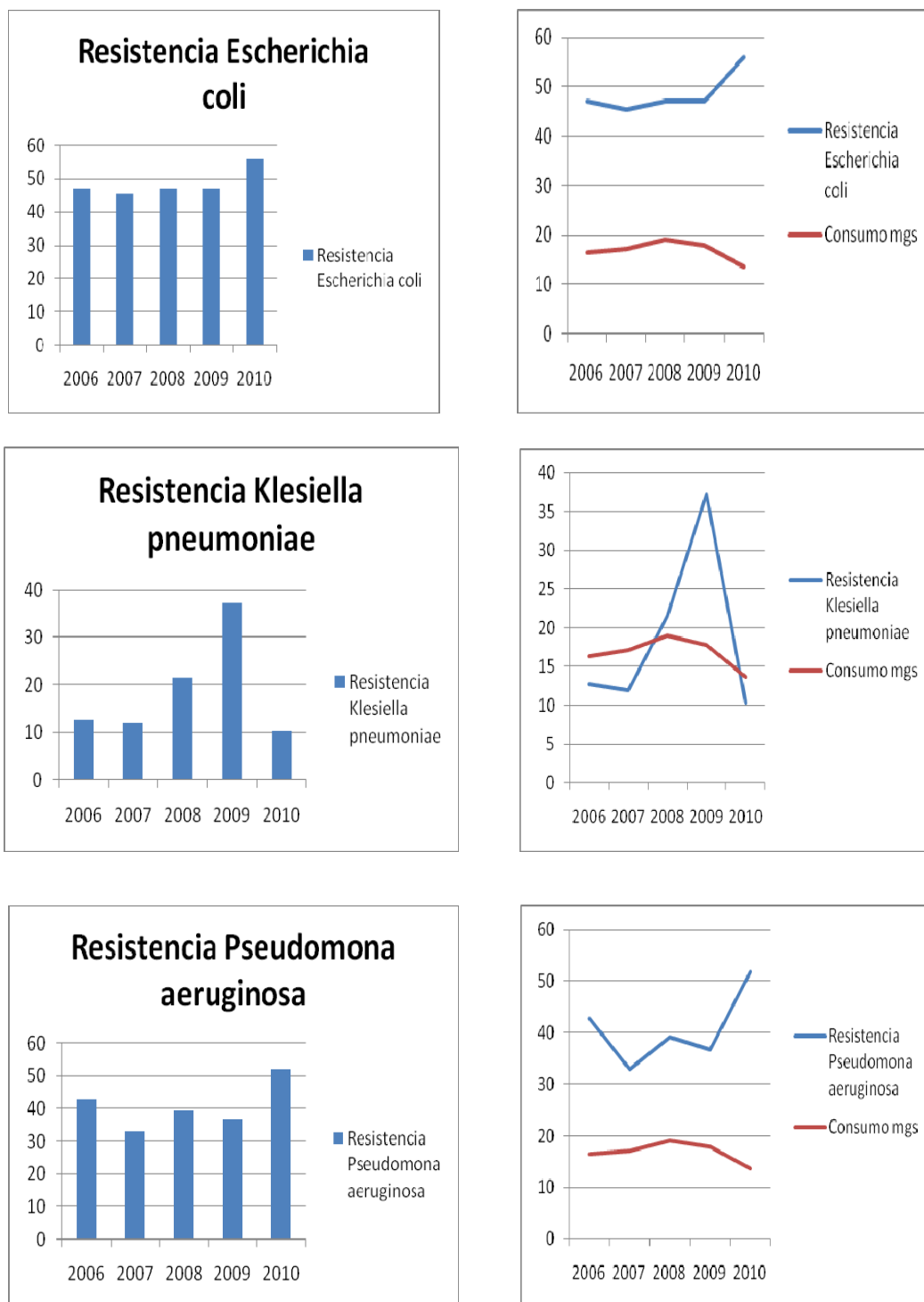


Gráfico 62.- Representación gráfica de los microorganismos resistentes al Ciprofloxacino durante el periodo 2006- 2010.

Las resistencias del *Escherichia coli* al Ciprofloxacino inician con un 47,2% en 2006, desciende al 45,4% en 2007, asciende al 47% en 2008, se mantiene en el 47,1% en 2009 y asciende al 56% en 2010.

Las curvas en el primer y último año se comportan de forma antagónica pero en el resto del periodo tienen la misma tendencia.

Las resistencias de la *Klebsiella pneumoniae* al Ciprofloxacino en 2006 tienen un 12,7%, un 12% en 2007, asciende al 21,5% en 2008, asciende aún más en 2009 al 37,2% y desciende a un 10,3% en 2010.

Las curvas de consumo y resistencia en el primer año mientras el consumo asciende, las resistencias descienden ligeramente, entre 2007 y 2009 el consumo primero asciende y luego desciende, mientras las resistencias ascienden claramente para el último año caer ambas curvas, aunque más bruscamente las resistencias.

Las resistencias de la *Pseudomona aeruginosa* parten de un 42,7% en 2006, descienden al 33% en 2007, suben en 2008 al 39,2%, descienden al 36,8% en 2009 y ascienden al 51,8% en 2010.

Las curvas de resistencia y consumo tienen la misma tendencia en el centro el periodo, comportándose de manera antagónica el primer año en que el consumo asciende y las resistencias descienden y el último año en que las resistencias aumentan y el consumo desciende.

Ciprofloxacino

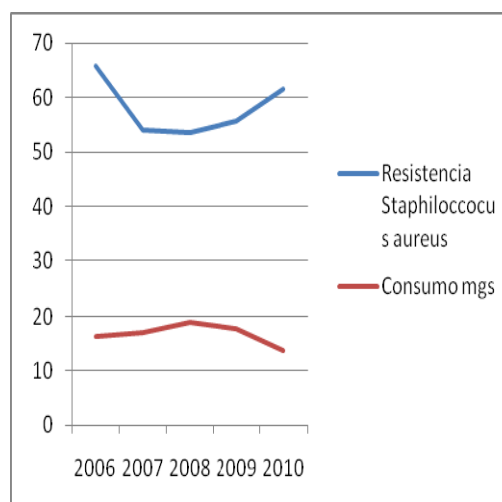
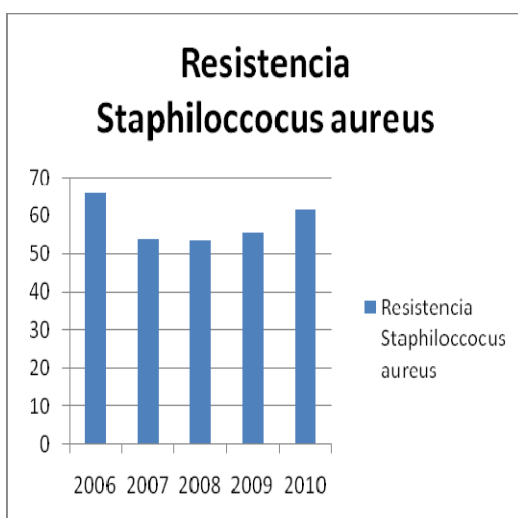
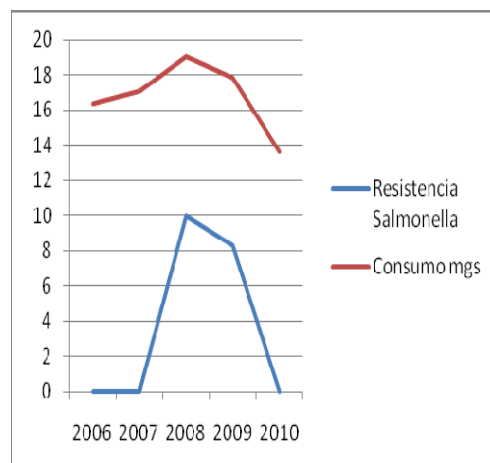
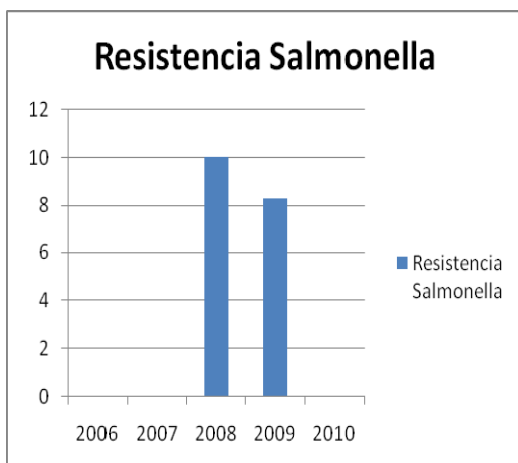


Gráfico 63.-- Representación gráfica de los microorganismos resistentes al Ciprofloxacino durante el periodo 2006- 2010.

Las resistencias de la *Salmonella* al Ciprofloxacino solo se hacen presentes en 2008 con un 10% y en 2009 con un 8,3%.

Las curvas coinciden en el año de presencia con la misma tendencia al descenso.

La resistencia del *Estafilococcus aureus* al Ciprofloxacino en 2006 cursa con un 65,8%, desciende al 53,9% en 2007, se mantiene en un 53,5% en 2008, asciende al 5,7 en 2009 y aún asciende al 61,6% en 2010.

Las curvas de consumo y resistencia se comportan durante todo el periodo de manera antagónica, mientras unas suben las otras descienden.

Levofloxacin

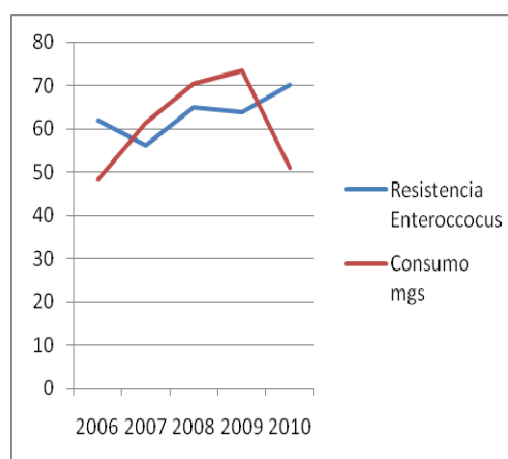
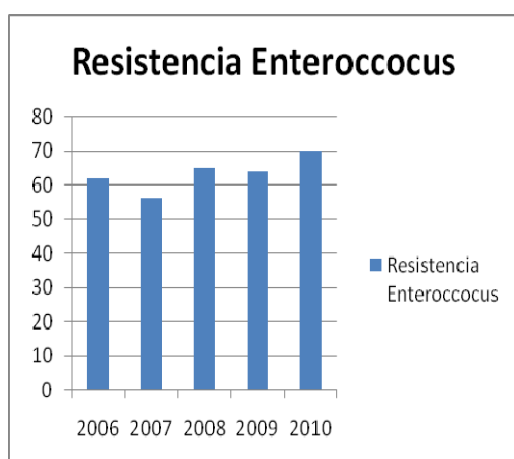
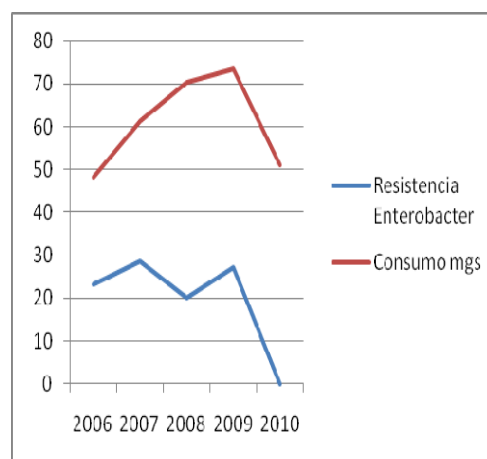
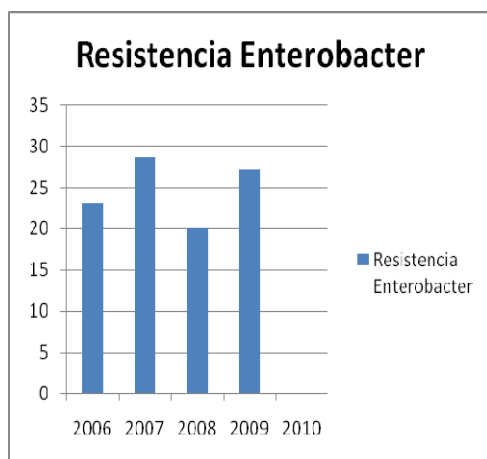
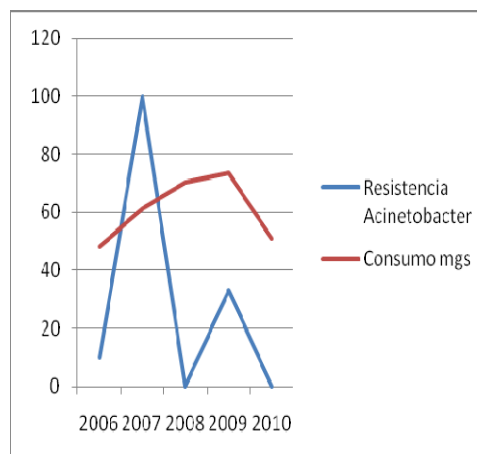
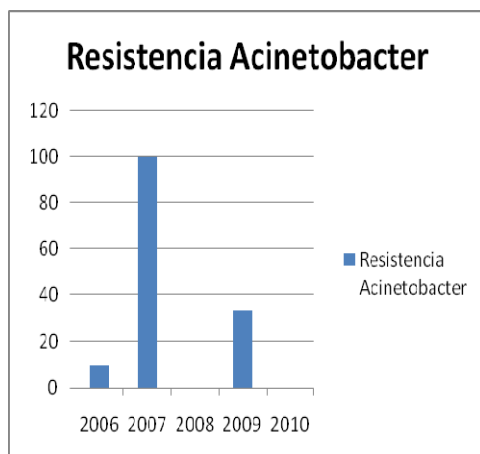


Gráfico 64.- Representación gráfica de los microorganismos resistentes Levofloxacin durante el periodo 2006- 2010.

Las resistencias del *Acinetobacter* al Levofloxacino en 2006 presenta un 10%, en 2007 un 100%, en 2008 no hay resistencias y en 2009 presentan un 33,3% y no hay casos en 2010.

Las resistencias del *Enterobacter* al Levofloxacino, de un 23,1% en 2006 pasan al 28,6% en 2007, descienden al 20% en 2008, ascienden en 2009 al 27,3% y no hay resistencias en 2010.

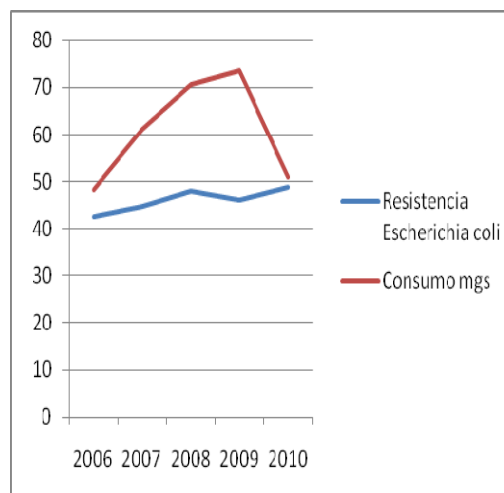
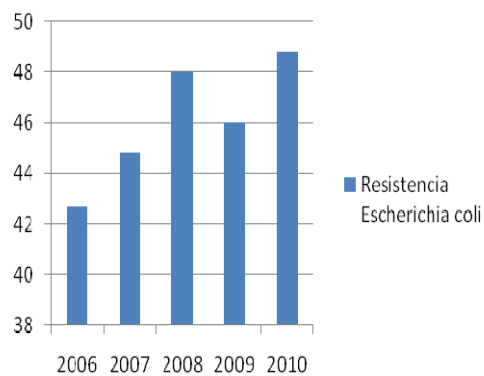
Las curvas tienen tendencias similares excepto en 2007 y 2008 en que el consumo asciende y las resistencias descienden.

Las resistencias del *Enterococcus* al Levofloxacino en 2006 presentan un 61,9%, en 2007 un 56,1%, un 65,1% en 2008, un 64% en 2009 y un 70,1% en 2010.

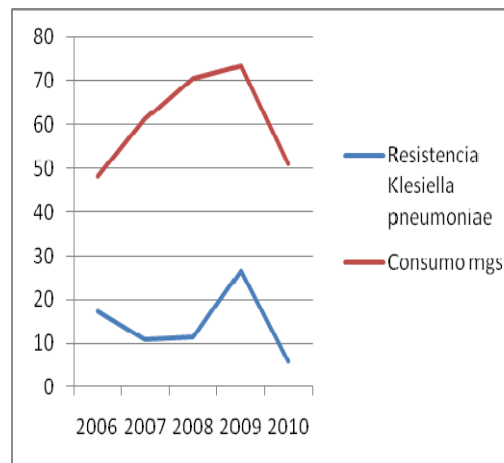
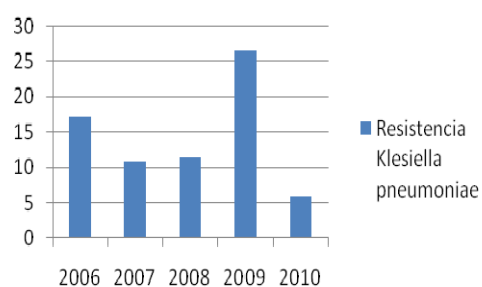
Las curvas de consumo y resistencias excepto en el periodo 2007-2008 en que coinciden, se comportan antagónicamente .

Levofloxacin

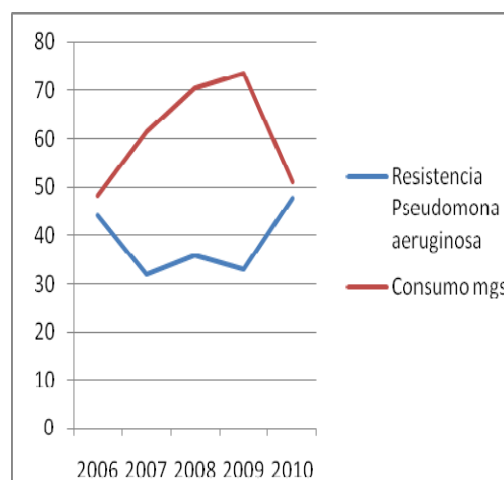
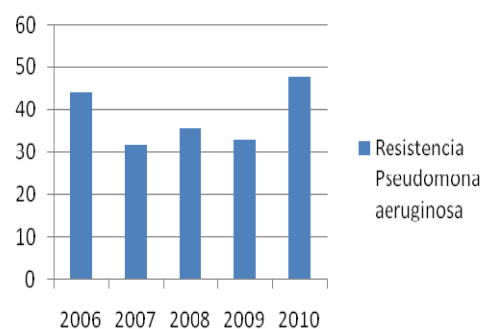
Resistencia Escherichia coli



Resistencia Klebsiella pneumoniae



Resistencia Pseudomona aeruginosa



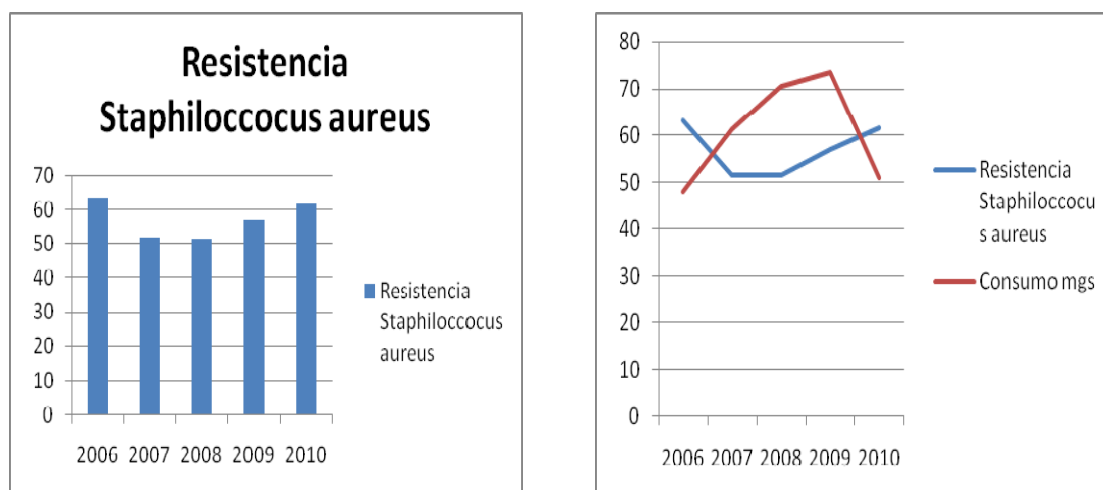


Gráfico 65.- Representación gráfica de los microorganismos resistentes a Levofloxacino durante el periodo 2006- 2010.

Las resistencias del *Escherichia coli* al Levofloxacino en 2006 presentan un 42,7%, en 2007 un 44,8%, en 2008 un 48%, en 2009 desciende a un 46% para en 2010 ascender de nuevo a un 48,8%.

Las curvas de resistencia y consumo son ascendentes ambas hasta 2008 para en 2009 y 2010, cuando el consumo sube la resistencia baja en 2009 y al contrario en 2010.

La resistencias de la *Klebsiella pneumoniae* al Levofloxacino parte del 17,2% en 2006 para descender en 2007 a 10,9%, en 2008 presentan un 11,4% para ascender en 2009 al 26,5% y caer en 2010 al 5,9%.

Las curvas de consumo y resistencia entre 2006 y 2008 tienen tendencias contrarias, con ascenso el consumo y descenso de las resistencias para en 2009 ascender ambos y en 2010 descender las dos.

Las resistencias de la *Pseudomona aeruginosa* al Levofloxacinó en 2006 es del 44%, en 2007 del 31,8%, en 2008 del 35,7%, en 2009 del 33% y asciende en 2010 al 47,7%.

Las curvas de resistencia y consumo solo coinciden en el ligero ascenso que se da en ambos entre 2007 y 2008.

Las resistencias del *Estafilococcus aureus* al Levofloxacinó cursa con el 63,3% en 2006, desciende al 51,6% en 2007, se mantiene en el 51,9% en 2008 y asciende al 57,1% en 2009 y al 61,6% en 2010.

Las curvas de resistencia y consumo son antagónicas excepto en el periodo 2008 y 2009 en que ambos ascienden.

Moxifloxacino

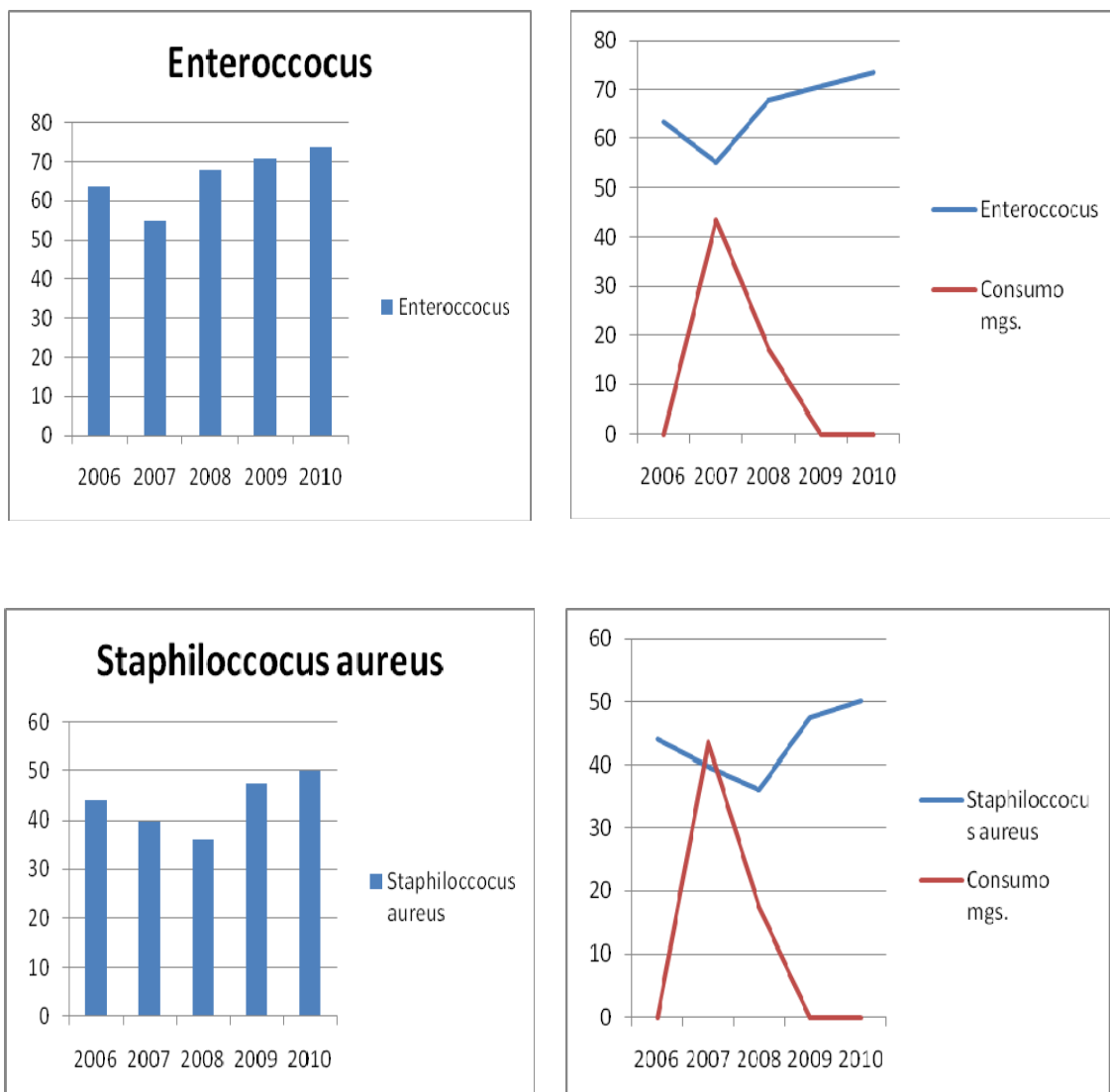


Gráfico 66.- Representación gráfica de los microorganismos resistentes Moxifloxacino durante el periodo 2006- 2010.

MOXIFLOXACINO

Las resistencias del *Enterococcus* al Moxifloxacino parten del 62,5% en 2006 para descender en 2007 al 55% y ascender al 67,9% en 2008, al 70,7% en 2009 y al 73,6% en 2010.

Las curvas de resistencia y consumo no coinciden en ningún tramo del periodo, ascendiendo una al tiempo que descende la otra.

Las resistencias del *Estafilococcus aureus* al Moxifloxacino parten del 44% en 2006 para descender al 39,8% en 2007, al 36,1% en 2008 y descender al 47,4% en 2009 y al 50% en 2010.

Las curvas de resistencia y consumo solo coinciden en tendencia en el periodo 2007-2008 en que ambas descienden.

Norfloxacin

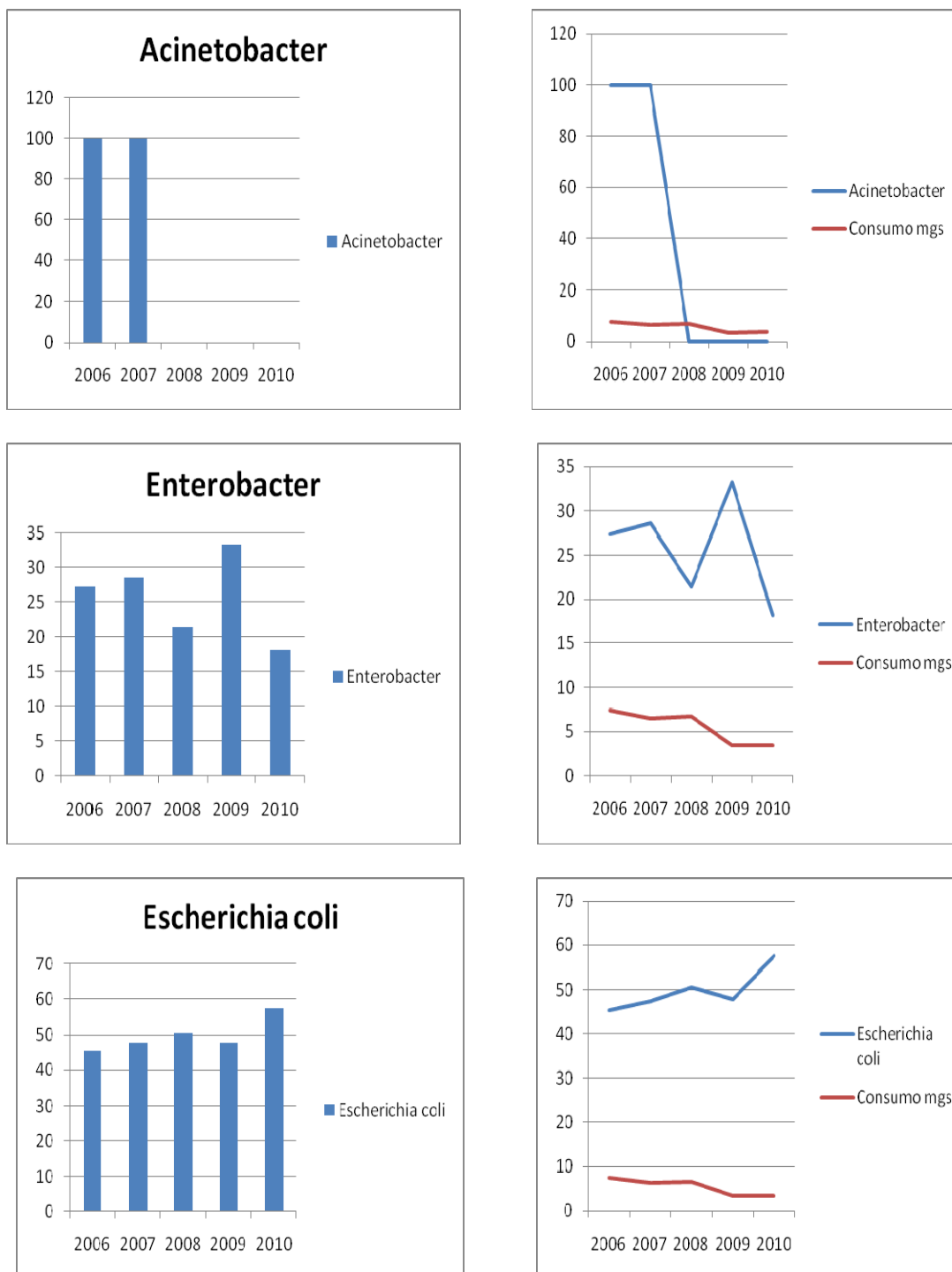


Gráfico 67.- Representación gráfica de los microorganismos resistentes al Norfloxacin durante el periodo 2006- 2010.

NORFLOXACINO

Las resistencias del *Acinetobacter* al Norfloxacinó las encontramos en los años 2006 y 2007, ambas con un 100%.

Las resistencias del *Enterobacter* al Norfloxacinó inician en 2006 con un 27,3%, para en 2007 cursar con un 28,6%, en 2008 con un 21,4%, en 2009 con un 33,3% y en 2010 con un 18,2%.

Las curvas de consumo y resistencia no coinciden en la tendencia en ningún momento del periodo.

Las resistencias del *Escherichia coli* al Norfloxacinó parten del 45,3% en 2006, 47,4% en 2007, 50,5% en 2008, descienden al 47,8% en 2009 y ascienden al 57,5% en 2010.

Las curvas de resistencia y consumo coinciden en la tendencia a ascender en 2008 y descender en 2009. Los otros años del periodo no coinciden tendencialmente.

Norfloxacin

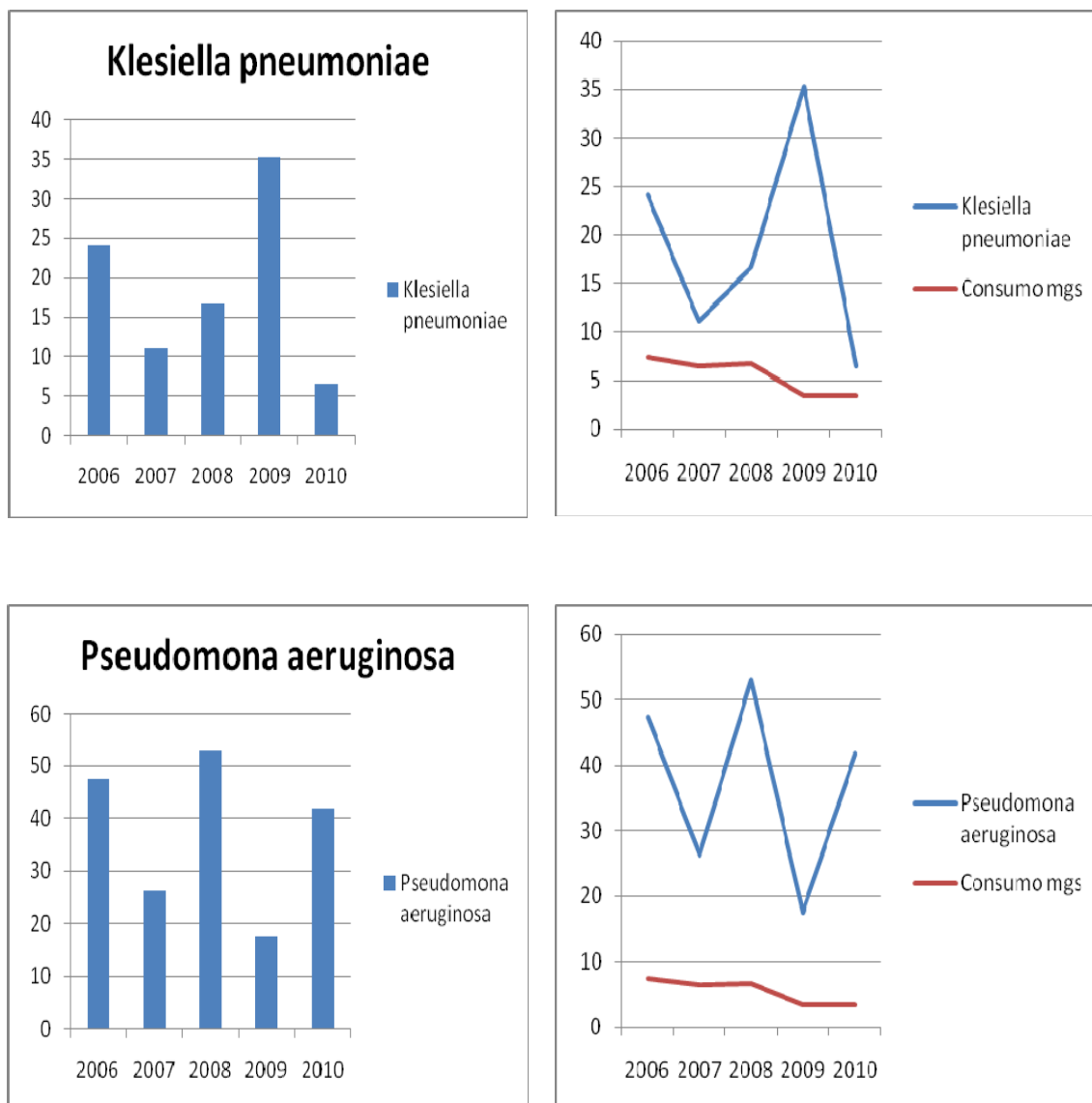


Gráfico 68.- Representación gráfica de los microorganismos resistentes Norfloxacin durante el periodo 2006- 2010.

Las resistencias de la *Klebsiella pneumoniae* al Norfloxacin cursan con el 24,1% en 2006, el 11,1% en 2007, 16,7% en 2008, ascienden a 35,3% en 2009 y descienden al 6,5% en 2010.

Las curvas de consumo y resistencia coinciden en tendencia entre 2006 y 2008 aunque la de las resistencias con los ascensos y descensos más marcados. En 2009 las resistencias marcan un pico al ascenso mientras el consumo desciende y en 2010 las resistencias tienen un brusco descenso mientras el consumo se mantiene casi estable.

Las resistencias de la *Pseudomona aeruginosa* al Norfloxacino descienden del 47,4% del 2006 al 26,3% de 2007, ascienden al 53,1% en 2008 y vuelven a descender en 2009 al 17,6% para ascender de nuevo al 41,7% en 2010.

Las curvas de resistencia y consumo aunque pueden parecerse en tendencia de ascensos y descensos, difieren en que la curva de los consumos es bastante plana y la de las resistencias alterna ascensos y descensos.

Vancomicina

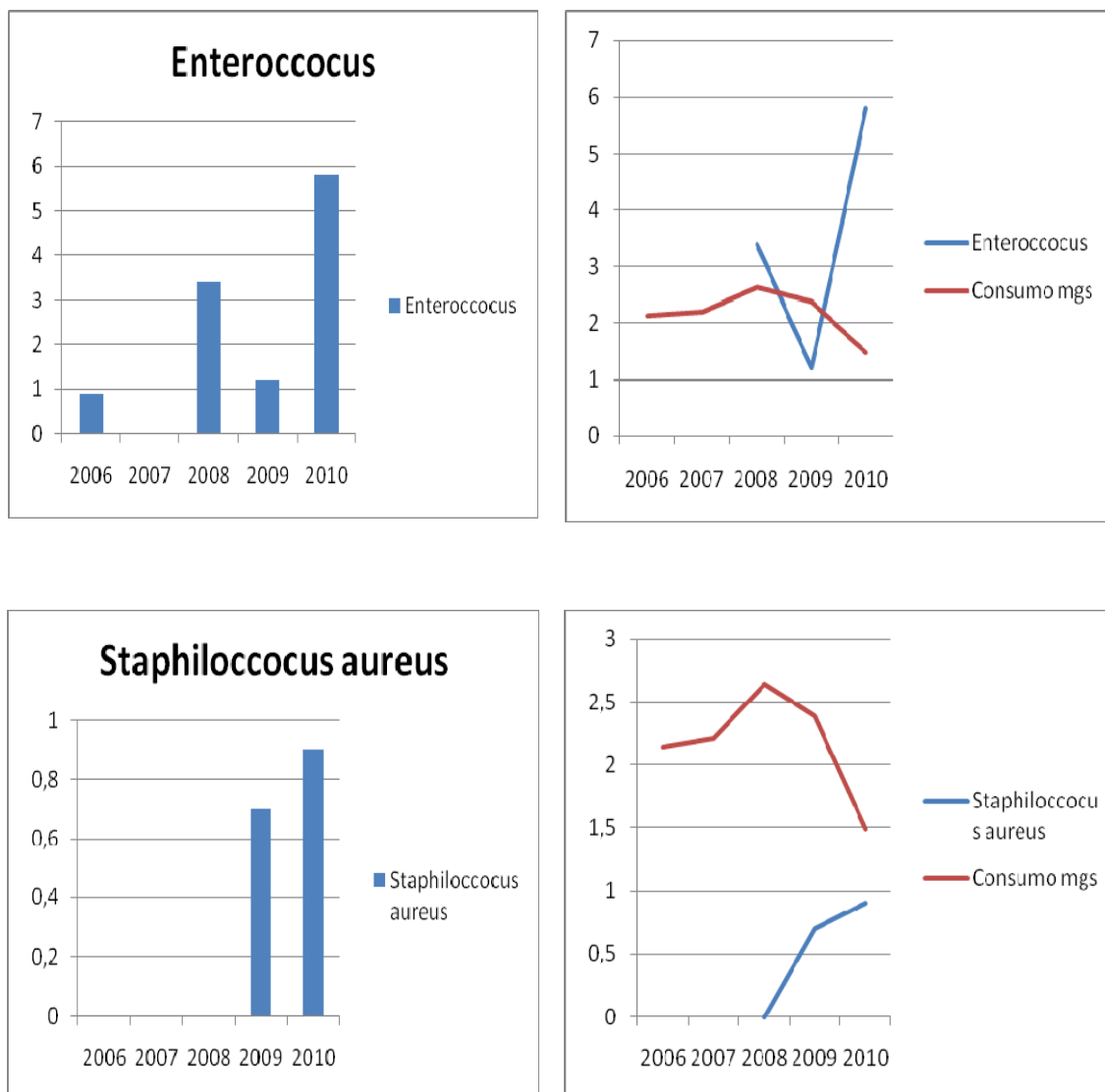


Gráfico 69.- Representación gráfica de los microorganismos resistentes a la Vancomicina durante el periodo 2006- 2010.

VANCOMICINA

Las resistencias del *Enterococcus* a la Vancomicina en 2006 presentan un 0.9%, en 2007 no hay casos, en 2008 un 3,4% de resistencias, en 2009 un 1,2% y en 2010 un 5,8%.

Las curvas de resistencia y consumo solo son valorables entre 2008 y 2010, coinciden en el descenso en 2009, pero en 2010 las resistencias ascienden mientras el consumo desciende.

Las resistencias del *Staphylococcus aureus* a la Vancomicina solo se presentan en 2009 con un 0,7% y en 2010 con un 0,9%.

En estos dos años las tendencias de la curva de resistencias y consumo difieren ya que el consumo desciende mientras las resistencias aumentan.

Teniendo en cuenta nuestro objetivo de analizar el consumo de antimicrobianos y su evolución en el periodo 2006 – 2010 en el Hospital Central de la Defensa “Gómez Ulla”, hemos utilizado como medida del consumo, las DDD (dosis diaria definida)^{79 80} por ser la unidad de medida internacional para estudios de consumo de medicamentos y que se utiliza para comparar el consumo entre estudios.

En algunos estudios y debido a que en algunos hospitales se utilizan dosis diferentes a las habituales, se están utilizando las DDP (dosis diaria prescrita)^{81 82}

79

Hemos encontrado pocos estudios de consumo de antibióticos en periodos largos.

El análisis del consumo de antimicrobianos de nuestro hospital, debería completarse con el análisis del consumo de la población de referencia de nuestro centro..

Hemos analizado el consumo en nuestro estudio globalmente sin tener en cuenta las características de las diferentes unidades hospitalarias, ni la variabilidad de estancias en cada una de ellas como hacen Martinez H. y Fridkin SK en sus estudios.^{83 84}

Por grupos, los antibióticos B-lactámicos han sido los más consumidos.

Por familias, las Penicilinas son los antimicrobianos más consumidos y de ellas la asociación Amoxicilina –clavulánico es la más consumida, observándose un pico alto de consumo de este antimicrobiano en el año 2008.

Las Quinolonas son las más consumidas en segundo lugar, destacando entre ellas el consumo de Levofloxacino, presentando su mayor consumo en los años 2008 y 2009.

Las Cefalosporinas son los antimicrobianos más consumidos en tercer lugar, siendo las cefalosporinas de 3ª generación , sobre todo la Ceftriaxona la más consumida, sobre todo en los años 2008 y 2009. De 1ª generación, cabe destacar el

consumo de Cefazolina, de 2^a generación el de Cefuroxima y de 4^a generación el de Cefepima.

Por principios activos la Amoxicilina-clavulánico es el antimicrobiano más consumido, seguido del Levofloxacino, Ciprofloxacino, Ceftriaxona y Azitromicina.

Observando la curva de consumo general del periodo se ve claramente que si partimos del consumo del año 2006, presenta un ascenso en 2007 que se mantiene en 2008, y desciende de nuevo a los niveles de 2006 en el año 2010.

De este pico presentado en 2007 y 2008 son excepción las Cefalosporinas de 4^a generación y las Lincosaminas, que tuvieron su mayor consumo en 2007, y las Sulfamidas con sus mayores consumos en 2006 y 2007.

Si comparamos nuestro estudio relativo al periodo 2006 - 2010, con otro estudio realizado en tesis doctoral sobre el consumo del mismo hospital por Méndez JR en el periodo 1998-2002, podemos observar una serie de cambios llamativos relativos al consumo de los diferentes principios activos. El mayor consumo del periodo anterior lo presentaba la Amoxicilina-Clavulánico con un consumo de 265 g. DDD, algo más alto que en nuestro periodo con 225 g. DDD, seguido de la Amoxicilina, Trimetoprim, Norfloxacin y Cefazolina.

En esta comparación lo que más llama la atención es la caída del consumo de Amoxicilina de nuestro periodo frente al anterior y sobre todo el alto consumo de Levofloxacino frente al pequeño consumo de este en el periodo de comparación en el que no se empezó a utilizar hasta el año 1999.

En conjunto por familias podemos decir que las Penicilinas en nuestro centro han descendido su consumo excepto la Piperacilina- Tazobactam, mientras que las Quinolonas ascienden sobre todo el Levofloxacino frente al Norfloxacin que era el más consumido en el periodo anterior.

Las Cefalosporinas han sido más consumidas en el periodo anterior excepto la Ceftriaxona que es más consumida en nuestro periodo de estudio.

De los Carbapenems, en el periodo anterior solo se utilizaba el Meropenem con un consumo inferior al de nuestro periodo en el que se consumen más otros Carbapenems como el Imipenem y el Ertapenem.

Entre los Macrólidos el único que es más consumido en nuestro periodo es la Azitromicina.

La Sociedad Española de Farmacología Hospitalaria (SEFH) viene realizando desde hace más de diez años un estudio multicéntrico del consumo de Antimicrobianos en distintos hospitales de las mismas características que el nuestro y en el que intervienen al menos cinco hospitales.

Si comparamos, por familias de antimicrobianos, nuestros resultados con el estudio de la SEFH, encontramos algunas diferencias, teniendo en cuenta que los resultados del estudio multicéntrico reflejan el consumo medio de los hospitales que intervienen.

Respecto a la Penicilinas, encontramos que en general en los hospitales de este estudio se consumen menor número de DDD que en el nuestro, basado principalmente en un menor consumo de Amoxicilina-clavulánico, 154 g. DDD en el periodo 2006-2010 consumidos por el estudio de la SEFH, mientras que en nuestro centro se consumían 225 g. DDD en el mismo periodo. Si que coincidimos con el nivel máximo de uno de los hospitales que componen el estudio de la SEFH.

En cuanto a los Carbapenems, en conjunto consumimos menor número de DDD. El consumo de Imipenem en todo el periodo es mayor en el multicéntrico, 15 g. DDD, frente a los 7 g. DDD de nuestro centro. Respecto al Ertapenem el consumo es similar. El Meropenem salvo en los años 2006 y 2007 consumen más, 3,3 g. DDD, frente a los 0,6 g. DDD; el resto del periodo es mayor nuestro consumo, 2,4 g. DDD, frente a los 1,8 del estudio de la SEFH.

Las Cefalosporinas de 1ª generación durante el año 2006 tienen un consumo similar ambos estudios para a partir de 2007 en nuestro centro se consume más.

Respecto a las Cefalosporinas de 2^a generación comparamos la Cefonicida que en los años 2007-8 y 9, nuestro consumo es algo inferior y la Cefuroxima en la que nuestro centro supera en consumo.

Las Cefalosporinas de 3^a generación en general son más consumidas en nuestro centro con excepción de la Ceftriaxona en el año 2010 en que nuestro consumo desciende mientras asciende el del estudio multiétnico.

Las Cefalosporinas de 4^a generación son más consumidas durante todo el periodo en nuestro centro.

Las Sulfamidas presentan un consumo más alto en nuestro estudio, pero cabe destacar que, en contra de la tendencia general de nuestro estudio, en 2006 y 2007 presentamos un consumo superior al del resto de los años del periodo, lo que coincide con la tendencia del estudio multicéntrico.

Respecto a los aminoglucósidos, en general el consumo de Amikacina y Streptomycin es similar en ambos estudios.

La Gentamicina en 2006 y 2007 es menos consumida en nuestro centro y en 2008 y 2009 nosotros tenemos un ligero mayor consumo.

La Tobramicina es más consumida por el multicéntrico que por nosotros en todo el periodo.

Las Quinolonas son más consumidas en nuestro centro sobre todo el Norfloxacin en el que duplicamos en consumo.

En cuanto a los Macrólidos, la Claritromicina es igual consumida en ambos casos excepto en 2010 en que nuestro consumo se mantiene mientras en el multicéntrico desciende. La Azitromicina es más consumida en nuestro centro.

Los Nitromidazoles son menos consumidos en nuestro centro.

Las Lincosaminas son algo más consumidas en el multicéntrico.

Los Glucopeptidos son más consumidos en el multicéntrico excepto la Vancomicina que es más consumida por nosotros en 2009 y 2010.

Los Fosfonatos son menos consumidos por nosotros.

El Linezolid presenta un consumo similar en ambos estudios.

En cuanto a la **tendencia temporal** que en nuestro estudio presentaba un ascenso claro del consumo en 2007 y mantenido en 2008, en el estudio multicéntrico presenta un mayor consumo en el año 2007 aunque el consumo es más sostenido durante todo el periodo y no refleja la caída en 2010 que se da en el nuestro.

RESISTENCIAS

En nuestros objetivos tratamos de relacionar el consumo de antimicrobianos con la aparición de resistencias bacterianas.

En un principio tratamos de estudiar todos los microorganismos aislados por nuestro laboratorio de microbiología, tanto aquellos que portaba el paciente al ingreso como aquellos que se han manifestado tras la hospitalización. Hemos estudiado aquellos microorganismos que estaban presentes en el periodo de estudio y que han sido testados con los diferentes antimicrobianos según protocolo del servicio de Microbiología basado en las indicaciones de la NCCLS.

No podemos establecer las causas pero si podemos establecer los porcentajes y la secuencia temporal de las resistencias.

El número de identificaciones bacterianas con sus correspondientes antibiogramas fueron en los cinco años de 5028.

Los microorganismos más aislados han sido:

Escherichia coli con 1401 aislamientos, lo que representa el 27,9% de todos los aislamientos.

Staphylococcus aureus con 439 aislamientos y el 8,7%.

Pseudomona aeruginosa con 434 aislamientos y el 8,6%.

Enterococcus faecalis con 386 aislamientos y el 7,7%.

Staphylococcus epidermis con 347 aislamientos y 6,9%

Klebsiella pneumoniae con 236 aislamientos y el 4,7%.

Si comparamos nuestros porcentajes con el estudio EPINE, nos damos cuenta de que los cinco primeros microorganismos más aislados coinciden tanto en nuestro estudio como en EPINE.

Los porcentajes de *Escherichia coli* varían entre el 27 % nuestro y el 21% de EPINE-

Los porcentajes de *Staphylococcus aureus* son similares con el 8,7% de este estudio y el 7,7% EPINE.

La *Pseudomona aeruginosa* aparece más en nuestro estudio con el 8,6% y el 4,4% de EPINE.

El *Enterococcus faecalis* también tiene un mayor porcentaje en nuestro estudio con 7,7% frente al 5,1% de EPINE.

El *Staphylococcus epidermis* aparece en el 6,9% de los aislamientos, mientras en EPINE queda en el 5,4%.

Como se puede observar nuestros porcentajes son ligeramente más altos, pero no nos alejamos mucho, teniendo en cuenta que el estudio EPINE presenta media de resultados.

El interés por las infecciones hospitalarias se produjo en los años 70 del pasado siglo, por el considerable aumento de las infecciones estafilocócicas. A partir de entonces ha habido cambios en las infecciones hospitalarias e incremento en la frecuencia de bacterias resistentes a los antimicrobianos de uso habitual.⁸⁵

Respecto a los resultados obtenidos y teniendo en cuenta los microorganismos testados en nuestro laboratorio de Microbiología, analizaremos lo más destacado de cada uno de ellos.

En un análisis de conjunto para el periodo de estudio y fijándonos en la evolución, nos damos cuenta, por familias de antimicrobianos, que las resistencias a las penicilinas tienen un comportamiento dispar. Las resistencias a la Amoxicilina han tenido su mayor porcentaje en 2006, al igual que a la Ampicilina aunque esta última tiene un repunte en 2009. Por el contrario las resistencias a la Penicilina G benzatina y a la Piperacilina han tenido su mayor porcentaje en 2010.

Los Carbapenems representados por el Imipenem que tienen su mayor porcentaje de resistencias en 2006 y un repunte en 2009, mientras que el Ertapenem presenta su mayor porcentaje de resistencia en 2010.

Las Cefalosporinas en conjunto han presentado su mayor porcentaje de resistencias en 2006 y 2007, con excepción de la Cefuroxima que los ha presentado en 2007 y 2010.

Los aminoglucósidos presentan sus mayores porcentajes de resistencia en 2009 y 2010, con excepción de la Amikacina que tiene su mayor porcentaje en 2007.

Las Quinolonas tienen su mayor porcentaje de resistencias en 2009 y 2010, aunque en 2006 presentaron picos de resistencia la Ciprofloxacina y la Norfloxacina.

Los glucopéptidos presentan en 2010 los mayores porcentajes de resistencia.

Según estos resultados se puede deducir que los Antimicrobianos B-lactámicos en conjunto tuvieron sus más altas resistencias 2006 Y 2007, mientras que los no B-lactámicos las presentan en 2009 y 2010.

Se advierte un claro descenso de las resistencias para el conjunto a partir del año 2008.

RESISTENCIAS DE MICROORGANISMOS A ANTIMICROBIANOS

STAPHYLOCOCCUS AUREUS

S. aureus es un patógeno con una compleja patogenicidad que lo hace causante de infecciones en diversos órganos y, por lo tanto, con un alto impacto epidemiológico a nivel intra y extrahospitalario.

Desde hace tiempo el *Staphylococcus aureus* se reconoce como uno de los patógenos más frecuentes en las infecciones nosocomiales. Su virulencia, dificultad de tratamiento y capacidad para ocasionar brotes epidémicos mantenidos en los hospitales le convierten posiblemente en el microorganismo de mayor relevancia epidemiológica y clínica dentro de los hospitales.^{86 87 88}

El interés del estudio de este microorganismo radica, por lo tanto, en su elevada frecuencia, su morbilidad y, además, en su resistencia a diversos fármacos, entre ellos, la Meticilina, por lo que se denominan *S. aureus* resistentes a Meticilina (SARM), cepas causantes de brotes de infección hospitalaria.⁸⁹

Las cepas SARM se identificaron por primera vez en Inglaterra en 1961, dos años después de la introducción de la Meticilina ⁹⁰. Desde entonces la prevalencia ha ido aumentando; en España se pasó de 1,5% en 1986 a 18% a 23% en 1996 ⁹¹.

El análisis del periodo de estudio nos ha mostrado resistencias por encima del 50% en casi todos los antimicrobianos estudiados con la excepción de la Ampicilina que solo presenta en 2009 unas resistencias del 11%.

Actualmente en España el 97% de los SARM son resistentes a Ciprofloxacino⁹², en nuestro estudio las resistencias son más bajas, en torno al 65%.

No existen prácticamente en nuestro país cepas resistentes a Vancomicina, y Teicoplanina, aunque se observa en los últimos años una ligera disminución de la sensibilidad a Glucopéptidos⁸⁸, lo que coincide con nuestro estudio en el que hemos encontrado también unas pequeñas resistencias a la Vancomicina del 0,7% en el año 2009 y del 0,9% en 2010.

Las resistencias globales a los antimicrobianos testados fué más alta en el año 2006 que en los tres años restantes, (en torno al 10%) para en 2010 volver a ascender a los niveles de 2006.

ESCHERICHIA COLI

Este germen es uno de aislados con más frecuencia en todos los estudios, al igual que en el nuestro.^{93 94}

El *Escherichia coli* es el Gramnegativo más frecuente implicado en bacteriemias tanto comunitarias como nosocomiales.⁹⁵

Antes de los años 90 no era frecuente encontrar microorganismos resistentes a las Quinolonas. El frecuente uso de Quinolonas (Ciprofloxacino y Norfloxacino) ha sido asociado a la aparición de *E. coli* resistentes a las Quinolonas.^{96 97 -}

En España la resistencia del *Escherichia coli* a las Quinolonas está en torno al 60%⁹⁸. En nuestro estudio la resistencia oscila entre el 42,7% de 2006 y el 57,5% de 2010.

Entre los antimicrobianos testados en nuestro centro, encontramos también altos porcentajes de resistencia a la Ampicilina, desde los 74,4% de 2006 y un descenso a los 69,9% de 2010, lo que coincide con otro estudio⁷⁶, que los cifra en niveles de resistencia superiores al 50%.

Respecto de las Cefalosporinas, diversos estudios reflejan resistencias altas a las Cefalosporinas de 1ª y 2ª generación⁹⁵, mientras que en el nuestro las resistencias son relativamente bajas respecto de las Cefalosporinas de 3ª generación, caso contrario a lo que refieren otros estudios que consideran la existencia de resistencias significativas a las Cefalosporinas de 3ª generación ^{99 100}. No obstante en el tratamiento con Cefalosporinas hay un gran desacuerdo

Los Carbapenems en nuestro estudio tampoco reflejan apenas resistencia oscilando entre el 0,5% y el 1,9% pasando por años en los que no encontramos ninguna resistencia, lo que coincide otros estudios que los proponen como el tratamiento de elección.⁹⁵

ENTEROCOCCUS

El género *Enterococcus* ha presentado una gran preocupación en la comunidad debido a su implicación en las infecciones humanas. ¹⁰¹

Los microorganismos pertenecientes a este género constituyen en la actualidad la tercera causa de infección nosocomial. ^{102 103 104}

Aunque, clásicamente, se consideraba que la infección enterocócica era de origen endógeno, la infección exógena por transmisión cruzada a través de las manos contaminadas del personal sanitario, está claramente demostrada en la actualidad.¹⁰⁴

En los últimos años ha aumentado su resistencia debido al uso masivo de Cefalosporinas, Penicilinas antiestafilococicas y Aminoglucósidos. ^{105 106}

En genero *Enterococcus* se caracteriza por su facilidad para la adquisición de nuevos mecanismos de resistencia, lo que obliga a buscar nuevos antimicrobianos.¹⁰⁶

Nuestro estudio refleja claramente esas resistencias ya que las Quinolonas presentan resistencias por encima del 60-70% al igual que en otros estudios que determinan su ineficacia. ¹⁰⁷

También observamos resistencias a la Ampicilina entre el 12% y el 26%, más o menos como otros estudios que citan el 21,6% y por debajo de lo que manifiestan otros que cifran sus resistencias en dos tercios de los casos.¹⁰¹

Es nuestro estudio encontramos pequeños aunque inquietantes porcentajes de resistencia a la Vancomicina, entre el 0,3% de 2006 y el más preocupante 5,8% de 2010, mientras que en unos estudios citan el 1,6%, otros estudios comparados reflejan 100% de sensibilidad a la Vancomicina ^{108 101}.

En nuestro caso encontramos también una cierta tendencia a lo largo del periodo a ascender las resistencias desde 2006 a 2010, mientras el consumo general de antimicrobianos presenta sus mayores números en 2007-2008 teniendo un descenso en 2010.

ACINETOBACTER

Es un coccobacilo Gramnegativo que durante los últimos 30 años emergió como un patógeno importante en todo el mundo. Se ha escrito sobre él como patógeno nosocomial, sobre todo en los años 2005 y 2006.

La resistencia a antimicrobianos entre las distintas especies de *Acinetobacter* se ha incrementado de manera sustancial en la última década. Su capacidad para adquirir resistencia a múltiples antimicrobianos puede deberse a la relativa impermeabilidad de su membrana externa y a la exposición ambiental a un gran reservorio de genes de resistencia. Los mecanismos de resistencia del *Acinetobacter* spp. son similares a los de *Pseudomonas* spp., aunque no han sido tan estudiados. ¹⁰⁹

El *Acinetobacter* a pesar de no ser uno de los microorganismos más aislados tiene gran relevancia debido a las resistencias que presenta últimamente. Se han identificado infecciones por *Acinetobacter* en concentraciones de militares, ^{112 110} siendo las unidades más afectadas a nivel hospitalario las de cuidados intensivos y quemados, donde el uso masivo de antibióticos puede seleccionar la aparición de cepas multirresistentes. ^{109 111 112}

En los últimos años han aparecido cepas resistentes a casi todos los antibacterianos comercialmente disponibles.^{109 112}

Afortunadamente, dada su dificultad para el tratamiento, los aislamientos de este cocobacilo no son muy numerosos.

En nuestro estudio, hemos encontrado gran variabilidad en cuanto a las resistencias respecto de cada año.

En 2006 encontramos resistencias a las Cefalosporinas (50%-60%) , y a las Quinolonas (50%-100%) como en los estudios de Solorzano A. y Mensa J. ^{109 112}, mientras que son sensibles a los Carbapenems.

2007 es el año de mayor porcentaje de resistencias, apareciendo resistencias a casi todos los antibióticos testados.

En 2008 hay un claro descenso en los porcentajes de resistencia (0%-25%), siendo las cepas aisladas sensibles sobre todo a las Quinolonas (Levofloxacino y Norfloxacino).

En 2009 hay un repunte, con cepas resistentes a Norfloxacino y Carbapenems como en otros estudios cotejados.¹⁰⁹.

Los años con mayores porcentajes de resistencias coinciden con los años de mayor número de aislamientos.

KLEBSIELLA

El género bacteriano *Klebsiella*, compuesto por bacterias Gramnegativas de la familia *Enterobacteriaceae*, desempeñan un importante papel como causa de las enfermedades infecciosas oportunistas

La *Klebsiella pneumoniae*, la más habitual dentro de este género bacteriano, está implicada principalmente en infecciones nosocomiales. ^{113 114}

Nuestro estudio refleja una clara resistencia a la Ampicilina entre 94% y 100%, y unas resistencias más moderadas a las Quinolonas, aunque algo más altas de la que refleja González R, y otros.¹¹⁵ En el caso de las Quinolonas el comportamiento del periodo inicia en 2006 con resistencias entre el 12% y el 24%, con un claro ascenso en 2009 hasta los 37,2% para caer en 2010 hasta los 5,9%.

Respecto a los Carbapenems, prácticamente todos los casos son sensibles a estos antimicrobianos con alguna excepción como también refleja Martín-Pozo¹¹⁶ y Díaz -Soto¹¹⁷.

Las Cefalosporinas de 3ª generación, se han mostrado activas con ligeras resistencias entre el 0% el 4,8%, mientras que otros estudios encuentran altas resistencias¹¹⁶

ENTEROBACTER

El género *Enterobacter* pertenece a la familia de las *Enterobacteriaceae*. Actualmente incluye 14 especies. Desde el punto de vista de la medicina humana, los dos representantes más importantes son *E. cloacae* y *E. aerogenes* aislados habitualmente como patógenos hospitalarios¹¹⁸

Los *Enterobacter* son los gérmenes típicos de las infecciones oportunistas, siendo frecuentes los brotes nosocomiales^{119 120 121}

Son resistentes de forma natural a los B-lactámicos^{122 122 118 119}. En un estudio de la sociedad Paul Erlich de quimioterapia, 2004, el 30% son resistentes a las Cefalosporinas de 3ª generación, lo mismo que en nuestro estudio en el año 2008. El resto del periodo, nuestro estudio refleja resistencias más altas, en torno al 80%, más parecido al trabajo de Bertona con un 63%¹¹⁸.

Para los Carbapenémicos, en nuestro estudio la resistencia está entre el 0% y el 3,8% lo mismo que en el estudio anterior y otros^{122 118 119 123 123} y como refleja el estudio SMART¹²⁴.

Respecto de las Quinolonas nuestras resistencias están entre el 7% del Ciprofloxacino y los 33,3% del Norfloxacino. En el estudio SMART encuentran un 10% de resistencias, mientras que en el estudio anterior estaban en el 3-4%.

En todo el periodo encontramos altas resistencias a la Ampicilina, entre el 93% y el 100%.

SALMONELLA

Este microorganismo del genero *Enterobacteriaceae*, Gramnegativo anaerobio facultativo, que se transmite de forma directa o cruzada está asociado a problemas gastrointestinales.

En nuestro estudio encontramos resistencias a la Ampicilina entre el 22% de 2010 y el 50% de 2009. Las resistencias a la Ampicilina vienen estando presentes desde hace años debido a su uso masivo en otros periodos ^{125 126}. Ya en 1998 el informe terapéutico del Sistema Nacional de Salud, habla de resistencias en torno al 48% ¹²⁷

Esta bacteria es bastante sensible a los Carbapenems, ¹²⁸ aunque en nuestro periodo hemos encontrado un 9% de resistencias al Meropenem en 2009.

También son sensibles a Cefalosporinas de 3ª generación como ya reflejaba el Informe Nacional de Salud ¹²⁸ y Jurado R ¹²⁵, ya en 2010 igual que en nuestro estudio.

También son sensibles a las Quinolonas como señalaba el Informe Terapéutico¹²⁸ aunque en 2008 encontramos un 10% de resistencias y en 2009 un 8,2% al Ciprofloxacino como también refleja Cebrián I. y otros ¹²⁹

PSEUDOMONA

La *Pseudomonas aeruginosa* es un microorganismo oportunista frecuentemente implicado en infecciones de origen nosocomial que presenta resistencia natural y adquirida a muchos de los antimicrobianos de uso clínico.

Nuestro estudio presenta resistencia a las Cefalosporinas de 3^a generación por encima de los estudios revisados ^{130 131 132}, pero más en la línea del de Casal MM. y otros. ¹³³

Los Carbapenems son los antimicrobianos que en nuestro test presentan mayor sensibilidad, entre el 94% y 100% como también reflejan otros autores.¹³⁰
¹³²

Las Quinolonas algo menos sensibles que los Carbapenems, oscilan sus resistencias entre los 17,6% y los 51%, resistencias que coinciden con los estudios con los que comparamos el nuestro.^{130 131 132}.

Respecto a la tendencia del periodo, tienden a aumentar las resistencias a estos antimicrobianos, como también indica el trabajo de Casal MM. ¹³³.

CONCLUSIONES

1. Se ha observado un aumento del consumo de antimicrobianos en 2007 y 2008, con un claro descenso en 2010 similar a los niveles del inicio del periodo
2. La familia de antimicrobianos más empleadas han sido:
 - a. En primer lugar los Betalactámicos, teniendo su mayor peso las Penicilinas y de ellas la Amoxicilina-Clavulánico
 - b. En segundo lugar las Quinolonas, siendo de éstas el Levofloxacinó el más consumido.
3. Los microorganismos aislados más frecuentemente han sido los cocos Grampositivos: *Stafilococcus aureus* y *Enterococcus faecalis*; y los bacilos Gramnegativos: *Escherichia coli* y *Pseudomona aeruginosa*.
4. Las resistencias han cursado con un aumento desde el inicio del periodo hasta su máximo en 2008 y han descendido desde ese año hasta 2010.
5. Se ha observado que el mayor porcentaje de resistencias apareció un año después del máximo consumo.
6. Encontramos una mayor variedad de especies resistentes a las Quinolonas que al resto de antimicrobianos.
7. Las Pseudomonas han sido los microorganismos que han presentado resistencia a más antimicrobianos, manifestando una resistencia del 100% a las Cefalosporinas de 3ª generación.
8. Los antimicrobianos que han presentado menor número de gérmenes resistentes han sido los Carbapenem y los Glucopéptidos.

INTRODUCCION: Desde la aparición y desarrollo de los primeros antibióticos en el siglo pasado, la humanidad se ha defendido de manera eficiente frente a las diversas bacterias causantes de enfermedades. Las bacterias han desarrollado a lo largo de su enfrentamiento con las sustancias antibióticas una serie de mecanismos para sobrevivir, como la producción de enzimas destructoras de antibióticos, sistemas de expulsión, cambios en la estructura de la molécula antibiótica. La gran efectividad de los tratamientos con antibióticos, se ve amenazada debido a que las bacterias se están adaptando a los antibióticos modernos creando resistencias frente a principios activos que hasta el momento habían sido efectivos. La resistencia a los antimicrobianos (RAM) es uno de los problemas de salud pública más grave del mundo. Muchos de los agentes infecciosos que causan enfermedades han dejado de responder a los antimicrobianos de uso común. El problema es tan grave que si no se emprende una acción concertada a escala mundial corremos el riesgo de regresar a la era preantibiótica.

OBJETIVOS: - Estudiar la evolución del consumo de antimicrobianos en el periodo 2006-2010- Analizar la evolución de los microorganismos aislados - Relacionar el consumo de antimicrobianos con la aparición de resistencias bacterianas.- Determinar el consumo de los antimicrobianos y su relación con la aparición de resistencias frente a cada uno de los microorganismos.

MATERIAL y MÉTODO: Estudio descriptivo retrospectivo transversal realizado durante el periodo comprendido entre los años 2006 y 2010, ambos inclusive. Pacientes ingresados en el Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla (HCD) durante el periodo 2006-2010. Datos microbiológicos: se obtuvieron, del programa Omega 2000, 14095 aislamientos registrados por el Servicio de Microbiología del HCD durante el periodo 2006-2010. De todos ello, fueron seleccionados 7407 correspondientes a pacientes hospitalizados. Se excluyeron 2379 por ofrecer historias incompletas, quedando 5028 aislamientos. Consumo de antimicrobianos: Se obtuvieron 349 presentaciones farmacéuticas antimicrobianas. Posteriormente fueron agrupadas en 78 principios activos. Resistencias bacterianas: de los 78 principios activos, fueron seleccionados los 30 testados por el Servicio de Microbiología del HCD.

VARIABLES A ESTUDIO: Independiente: Años de estudio 2006 a 2010; Dependientes: Consumo de Antimicrobianos en DDD; Resistencias bacterianas; Microorganismos según protocolo EPINE.

RESULTADOS Y DISCUSION- CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS: Por grupos, los antibióticos B-lactámicos han sido los más consumidos. Por familias, las Penicilinas son los antimicrobianos más consumidos y de ellas la asociación Amoxicilina – clavulánico es la más consumida, observándose un pico alto de consumo de este antimicrobiano en el año 2008. Las Quinolonas son las más consumidas en segundo lugar, destacando entre ellas el consumo de Levofloxacino, presentando su mayor consumo en los años 2008 y 2009. Las Cefalosporinas son los antimicrobianos más consumidos en tercer lugar, siendo las Cefalosporinas de 3ª generación, sobre todo la Ceftriaxona la más consumida, en los años 2008 y 2009. Por principios activos la Amoxicilina-clavulánico es el antimicrobiano más consumido, seguido del Levofloxacino, Ciprofloxacino, Ceftriaxona y Azitromicina. La curva de consumo, presenta un ascenso en 2007 que se mantiene en 2008, y desciende de nuevo a los niveles de 2006 en el año 2010. Son excepción las Cefalosporinas de 4ª generación y las Lincosaminas, con su mayor consumo en 2007, y las Sulfamidas en 2006 y 2007. Si comparamos nuestro estudio con otro estudio realizado en tesis doctoral sobre el consumo del mismo hospital por Méndez JR⁷³ en el periodo 1998-2002, podemos observar una serie de cambios llamativos. El mayor consumo del periodo anterior lo presentaba la Amoxicilina-Clavulánico con un consumo de 265 g. DDD, algo más alto que en nuestro periodo con 225 g. DDD, seguido de la Amoxicilina, Trimetoprim, Norfloxacin y Cefazolina. Llama la atención la caída del consumo de Amoxicilina de nuestro periodo frente al anterior y sobre todo el alto consumo de Levofloxacino frente al pequeño consumo de este en el periodo de comparación. Las Penicilinas en nuestro centro han descendido su consumo excepto la Piperacilina- Tazobactam, mientras que las Quinolonas ascienden sobre todo el Levofloxacin frente al Norfloxacin que era el más consumido en el periodo anterior. Las Cefalosporinas han sido más consumidas en el periodo anterior excepto la Ceftriaxona que es más consumida en nuestro periodo de estudio. De los Carbapenems, en el periodo anterior solo se utilizaba el Meropenem con un consumo inferior al de nuestro periodo en el que se consumen más otros Carbapenems como el

Imipenem y el Ertapenem. Si comparamos, por familias de antimicrobianos, nuestros resultados con el estudio de la SEFH, encontramos algunas diferencias. Respecto a la Penicilinas, en los hospitales de este estudio se consumen menor número de DDD que en el nuestro, basado principalmente en un menor consumo de Amoxicilina-clavulánico, 154 g. DDD consumidos por el estudio de la SEFH, mientras que en nuestro centro se consumían 225 g. DDD. En cuanto a los Carbapenems, consumimos menor número de DDD. El consumo de Imipenem es mayor en el multicéntrico, 15 g. DDD, frente a los 7 g. DDD de nuestro centro. Respecto al Ertapenem el consumo es similar. El Meropenem salvo en los años 2006 y 2007 consumen más, 3,3 g. DDD, frente a los 0,6 g. DDD; el resto del periodo es mayor nuestro consumo, 2,4 g. DDD, frente a los 1,8 del estudio de la SEFH. Las Cefalosporinas de 1ª generación durante el año 2006 tienen un consumo similar, pero a partir de 2007 en nuestro centro se consume más. Respecto a las Cefalosporinas de 2ª generación comparamos la Cefonicida que en los años 2007-8 y 9, nuestro consumo es algo inferior y la Cefuroxima en la que nuestro centro supera en consumo. Las Cefalosporinas de 3ª generación son más consumidas en nuestro centro con excepción de la Ceftriaxona en el año 2010 en que nuestro consumo desciende mientras asciende el del estudio multicéntrico. Las Cefalosporinas de 4ª generación son más consumidas durante todo el periodo en nuestro centro. Respecto a los aminoglucósidos, el consumo de Amikacina y Estreptomicina es similar en ambos estudios. La Gentamicina en 2006 y 2007 es menos consumida en nuestro centro y en 2008 y 2009 nosotros tenemos un ligero mayor consumo. La Tobramicina es más consumida por el multicéntrico en todo el periodo. Las Quinolonas son más consumidas en nuestro centro sobre todo el Norfloxacinó en el que duplicamos en consumo. En cuanto a los Macrólidos, la Claritromicina es igual consumida en ambos casos excepto en 2010 en que nuestro consumo se mantiene mientras en el multicéntrico desciende. La Azitromicina es más consumida en nuestro centro. Los Nitromidazoles son menos consumidos en nuestro centro. Las Lincosaminas son algo más consumidas en el multicéntrico. Los Glucopeptidos son más consumidos en el multicéntrico excepto la Vancomicina que es más consumida por nosotros en 2009 y 2010. En cuanto a la **tendencia temporal** que en nuestro estudio presentaba un ascenso claro del consumo en 2007 y mantenido en 2008, en el estudio multicéntrico presenta un mayor consumo en el año 2007 aunque el consumo es más

sostenido durante todo el periodo y no refleja la caída en 2010 que se da en el nuestro.

RESISTENCIAS: El número de identificaciones bacterianas en los cinco años fue de 5028. Los microorganismos más aislados han sido: *Escherichia coli* con 1401 aislamientos, lo que representa el 27,9%. *Staphylococcus aureus* con 439 aislamientos, el 8,7%. *Pseudomona aeruginosa* con 434 aislamientos, el 8,6%. *Enterococcus faecalis* con 386 aislamientos, el 7,7%. *Staphylococcus epidermis* con 347 aislamientos, el 6,9% *Klebsiella pneumoniae* con 236 aislamientos, el 4,7%.

Los microorganismos más aislados coinciden en nuestro estudio con el estudio EPINE. Los porcentajes de *Escherichia coli* varían entre el 27 % nuestro y el 21% de EPINE- Los de *Staphylococcus aureus* son similares con el 8,7% de este estudio y el 7,7% EPINE. La *Pseudomona aeruginosa* aparece más en nuestro estudio con el 8,6% y el 4,4% de EPINE. El *Enterococcus faecalis* también mayor porcentaje en nuestro estudio con 7,7% frente al 5,1% de EPINE. El *Staphylococcus epidermis* aparece en el 6,9% de los aislamientos, mientras en EPINE queda en el 5,4%. Fijándonos en la evolución, nos damos cuenta, que las resistencias a las Penicilinas tienen un comportamiento dispar. Las resistencias a la Amoxicilina han tenido su mayor porcentaje en 2006, al igual que a la Ampicilina que tiene un repunte en 2009. Las resistencia a la Penicilina G benzatina y a la Piperacilina han tenido su mayor porcentaje en 2010. Los Carbapenems representados por el Imipenem tienen su mayor porcentaje en 2006 y un repunte en 2009, mientras que el Ertapenem presenta su mayor porcentaje en 2010. Las Cefalosporinas han presentado su mayor porcentaje de resistencias en 2006 y 2007, con excepción de la Cefuroxima que los ha presentado en 2007 y 2010. Los aminoglucósidos con sus mayores porcentajes de resistencia en 2009 y 2010, con excepción de la Amikacina que tiene su mayor porcentaje en 2007. Las Quinolonas tienen su mayor porcentaje en 2009 y 2010, aunque en 2006 presentaron picos de resistencia la Ciprofloxacina y la Norfloxacina. Los glucopéptidos presentan en 2010 los mayores porcentajes de resistencia. Según estos resultados se puede deducir que los Antimicrobianos B-lactámicos en conjunto tuvieron sus más altas resistencias 2006 Y 2007, mientras que los no B-lactámicos las presentan en 2009 y 2010. Se advierte un claro descenso de las resistencias para el conjunto a partir del año 2008.

RESISTENCIAS DE MICROORGANISMOS A ANTIMICROBIANOS

STAPHYLOCOCCUS AUREUS: Resistencias por encima del 50% en casi todos los antimicrobianos estudiados con la excepción de la Ampicilina que solo presenta en 2009 unas resistencias del 11%. Actualmente en España el 97% de los SARM son resistentes a Ciprofloxacino⁹², en nuestro estudio las resistencias son más bajas, en torno al 65%. En España se observa en los últimos años una ligera disminución de la sensibilidad a Glucopéptidos⁸⁸, lo que coincide con nuestro estudio en el que hemos encontrado pequeñas resistencias a la Vancomicina del 0,7% en el año 2009 y del 0,9% en 2010. Las resistencias globales a los antimicrobianos testados fue más alta en el año 2006 que en los tres años restantes, (en torno al 10%) para en 2010 volver a ascender a los niveles de 2006.

ESCHERICHIA COLI: En España la resistencia del *Escherichia coli* a las Quinolonas está en torno al 60%. En nuestro estudio la resistencia oscila entre el 42,7% de 2006 y el 57,5% de 2010. Entre los antimicrobianos testados en nuestro centro, encontramos también altos porcentajes de resistencia a la Ampicilina, desde los 74,4% de 2006 y un descenso a los 69,9% de 2010, lo que coincide con otro estudio, que los cifra en niveles de resistencia superiores al 50%. Respecto de las Cefalosporinas, diversos estudios reflejan resistencias altas a las Cefalosporinas de 1ª y 2ª generación, mientras que en el nuestro las resistencias son relativamente bajas respecto de las Cefalosporinas de 3ª generación, caso contrario a lo que refieren otros estudios que consideran la existencia de resistencias significativas a las Cefalosporinas de 3ª generación. No obstante en el tratamiento con Cefalosporinas hay un gran desacuerdo. Los Carbapenems en nuestro estudio tampoco reflejan apenas resistencia oscilando entre el 0,5% y el 1,9% pasando por años en los que no encontramos ninguna resistencia, lo que coincide otros estudios que los proponen como el tratamiento de elección.

ENTEROCOCCUS: Las Quinolonas presentan resistencias por encima del 60-70% al igual que en otros estudios que determinan su ineficacia. También observamos resistencias a la Ampicilina entre el 12% y el 26%, más o menos como otros estudios que citan el 21,6% y por debajo de lo que manifiestan otros que cifran sus resistencias en dos tercios de los casos. En nuestro estudio encontramos pequeños

aunque inquietantes porcentajes de resistencia a la Vancomicina, entre el 0,3% de 2006 y el más preocupante 5,8% de 2010, mientras que en unos estudios citan el 1,6%, otros estudios comparados reflejan 100% de sensibilidad a la Vancomicina. En nuestro caso encontramos también una cierta tendencia a lo largo del periodo a ascender las resistencias desde 2006 a 2010, mientras el consumo general de antimicrobianos presenta sus mayores números en 2007-2008 teniendo un descenso en 2010.

ACINETOBACTER: En nuestro estudio, hemos encontrado gran variabilidad en cuanto a las resistencias respecto de cada año. En 2006 encontramos resistencias a las Cefalosporinas (50%-60%) , y a las Quinolonas (50%-100%) como en los estudios de Solorzano A. y Mensa J^{109 112}, mientras que son sensibles a los Carbapenems. 2007 es el año de mayor porcentaje de resistencias, apareciendo resistencias a casi todos los antibióticos testados. En 2008 hay un claro descenso en los porcentajes de resistencia (0%-25%), siendo las cepas aisladas sensibles sobre todo a las Quinolonas (Levofloxacino y Norfloxacino). En 2009 hay un repunte, con cepas resistentes a Norfloxacino y Carbapenems como en otros estudios cotejados. Los años con mayores porcentajes de resistencias coinciden con los años de mayor número de aislamientos.

KLEBSIELLA: Nuestro estudio refleja una clara resistencia a la Ampicilina entre 94% y 100%, y unas resistencias más moderadas a las Quinolonas, aunque algo más altas de la que refleja González R, y otros. En el caso de las Quinolonas el comportamiento del periodo inicia en 2006 con resistencias entre el 12% y el 24%, con un claro ascenso en 2009 hasta los 37,2% para caer en 2010 hasta los 5,9%. Respecto a los Carbapenems, prácticamente todos los casos son sensibles a estos antimicrobianos con alguna excepción como también refleja Martín-Pozo y Díaz – Soto. Las Cefalosporinas de 3ª generación, se han mostrado activas con ligeras resistencias entre el 0% el 4,8%, mientras que otros estudios encuentran altas resistencias.

ENTEROBACTER: Son resistentes de forma natural a los B-lactámicos. En un estudio de la sociedad Paul Erlich de quimioterapia 2004, el 30% son resistentes a las Cefalosporinas de 3ª generación, lo mismo que en nuestro estudio en el año 2008.

El resto del periodo, nuestro estudio refleja resistencias más altas, en torno al 80%, más parecido al trabajo de Bertona con un 63%¹¹⁸. Para los Carbapenémicos, en nuestro estudio la resistencia está entre el 0% y el 3,8% lo mismo que en el estudio anterior y otros¹¹⁸ y como refleja el estudio SMART¹²⁴. Respecto de las Quinolonas nuestras resistencias están entre el 7% del Ciprofloxacino y los 33,3% del Norfloxacino. En el estudio SMART encuentran un 10% de resistencias, mientras que en el estudio anterior estaban en el 3-4%. En todo el periodo encontramos altas resistencias a la Ampicilina, entre el 93% y el 100%.

SALMONELLA: En nuestro estudio encontramos resistencias a la Ampicilina entre el 22% de 2010 y el 50% de 2009. Las resistencias a la Ampicilina vienen estando presentes desde hace años debido a su uso masivo en otros periodos. Ya en 1998 el informe terapéutico del Sistema Nacional de Salud, habla de resistencias en torno al 48%. Esta bacteria es bastante sensible a los Carbapenems, aunque en nuestro periodo hemos encontrado un 9% de resistencias al Meropenem en 2009. También son sensibles a Cefalosporinas de 3ª generación como ya reflejaba el Informe Nacional de Salud¹²⁸ y Jurado R¹²⁵, en 2010 igual que en nuestro estudio. También son sensibles a las Quinolonas como señalaba el Informe Terapéutico aunque en 2008 encontramos un 10% de resistencias y en 2009 un 8,2% al Ciprofloxacino como también refleja Cebrián I. y otros¹²⁹

PSEUDOMONA: Nuestro estudio presenta resistencia a las Cefalosporinas de 3ª generación por encima de los estudios revisados, pero más en la línea del de Casal MM. y otros. Los Carbapenems son los antimicrobianos que en nuestro test presentan mayor sensibilidad, entre el 94% y 100%, como también reflejan otros autores¹³⁰. Las Quinolonas algo menos sensibles que los Carbapenems, oscilan sus resistencias entre los 17,6% y los 51%, resistencias que coinciden con los estudios con los que comparamos el nuestro¹³⁰. Respecto a la tendencia del periodo, tienden a aumentar las resistencias a estos antimicrobianos, como también indica el trabajo de Casal MM.¹³³

CONCLUSIONES. 1.- Se ha observado un aumento del consumo de antimicrobianos en 2007 y 2008, con un claro descenso en 2010 similar a los niveles del inicio del periodo. 2.- La familia de antimicrobianos más empleadas han sido: En primer lu-

gar los Betalactámicos, teniendo su mayor peso las Penicilinas y de ellas la Amoxicilina-Clavulánico, En segundo lugar las Quinolonas, siendo de éstas el Levofloxacinó el más consumido. 3.- Los microorganismos aislados más frecuentemente han sido los cocos Grampositivos: *Stafilococcus aureus* y *Enterococcus faecalis*; y los bacilos Gramnegativos: *Escherichia coli* y *Pseudomona aeruginosa*. 4.- Las resistencias han cursado con un aumento desde el inicio del periodo hasta su máximo en 2008 y han descendido desde ese año hasta 2010. 5.- Se ha observado que el mayor porcentaje de resistencias apareció un año después del máximo consumo. 6.- Encontramos una mayor variedad de especies resistentes a las Quinolonas que al resto de antimicrobianos. 7.-Las Pseudomonas han sido los microorganismos que han presentado resistencia a más antimicrobianos, manifestando una resistencia del 100% a las Cefalosporinas de 3ª generación. 8.- Los antimicrobianos que han presentado menor número de gérmenes resistentes han sido los Carbapenems y los Glucopéptidos.

INTRODUCTION: Since the rise and development of the first antibiotics in the last century, humanity has effectively defended against pathogenic bacteria.

Bacteria have developed defense mechanisms against antibiotics such as the production of enzymes that destroy antibiotics, ejection systems and changes in the structure of the antibiotic molecule. The great effectiveness of antibiotic treatments is threatened because the bacteria are adapting to modern antibiotics creating active resistance against those which so far had been effective. Antimicrobial resistance (AMR) is one of the most serious public health problems in the world. Many of the infectious agents that cause disease have stopped responding to commonly used antimicrobials. The problem is so serious that unless a global action is taken we may risk returning to the pre-antibiotic era.

OBJECTIVES: - To study the evolution of antimicrobial consumption in the period 2006-2010 - Analyze the evolution of microorganisms isolated - Relate antimicrobial consumption with the emergence of bacterial resistance. - Determine the consumption of antimicrobials and their relationship with the appearance resistance against each of the microorganisms.

MATERIAL AND METHODS: A retrospective cross-sectional descriptive study conducted during the period between 2006 and 2010, inclusive. Patients admitted to the Central Hospital Gómez Ulla Defense (HCD) for the period 2006-2010. Microbiological data: from Omega 2000 program were obtained 14095 isolates recorded by the Microbiology Service of HCD during the period 2006-2010. 7407 patients were selected out of this research and 2379 were excluded to provide incomplete stories, leaving 5028 isolates. Antimicrobial Consumption: 349 antimicrobial pharmaceutical presentations were obtained and afterwards organized into 78 active groups. Bacterial Resistance: out of the 78 active principles, 37 were selected from the 30 tested by the Microbiology Service of HCD.

VARIABLES UNDER STUDY: Independent: Studies in between 2006-2010; Dependent: Antimicrobial consumption in DDD; Bacterial Resistance, Microorganisms as EPINE protocol.

RESULTS AND DISCUSSION-CONSUMPTION OF ANTIBIOTICS:

By groups B-lactam antibiotics have been the most consumed during the period of the study. Inside this group, Penicillins and its association with betalactamase inhibitors were the most consumed, mainly Amoxicillin-clavulanate show a high peak of consumption during 2008.

Quinolones means the second step in consumption. Levofloxacin were the most consumed one, showing it higher rates during the years 2008 and 2009.

Cephalosporins were the third most consumed antimicrobial, principally 3rd generation cephalosporins, being ceftriaxone the most consumed during 2008 and 2009.

Focus the consumption by active ingredient, during the period of the study, Amoxicillin-clavulanate represent the most consumed antimicrobial, followed by levofloxacin, ciprofloxacin, ceftriaxone and azithromycin.

The consumption curve rise up in 2007 maintaining the level until 2008 when it felt back in 2010 to 2006 levels. Except for the consumption level of the 4th generation cephalosporins and lincosamides, which had their higher peak in 2007 and Sulfonamides in 2006 and 2007?

As compared with a previous similar study about antibiotic consumption during 1998-2002 carried out by Méndez JR.⁷³ at the same hospital, we realize series of striking differences: An increase consumption in the previous period of amoxicillin-clavulanate with an intake of 265 g. DDD, somewhat higher than in our study period with 225 g. DDD, followed by amoxicillin, trimethoprim, norfloxacin and cefazolin. A striking amoxicillin drop our consumption compared to the previous period and especially the high consumption of levofloxacin against the holding of the comparison period.

The use of penicillin in our center has declined with the excepcion of Piperaciclina-Tazobactam, while mostly amounted Quinolones like Norfloxacin or Levofloxacin were the most consumed agents during the previous period.

The use of Cephalosporins was similar at the previous period except for Ceftriaxone which was more consumed in our study period. For the use of Carbapenems, in the previous period Meropenem was used only with consumption lower than our period when most others are consumed as Imipenem and Ertapenem.

Comparing between families of antimicrobial agents, our results with SEFH study, we found some differences. Respect to the penicillins were generally found a lower consumption by DDD in other hospitals than ours, based primarily on a lower consumption of amoxicillin-clavulanate, calculate on 154 g. DDD by SEFH study, while in our center were consumed 225 g. DDD in the same period. Regarding the Carbapenems, together consume fewer DDD. Imipenem consumption throughout the period is longer in the multicenter, 15 g. DDD, compared to 7 g. DDD from our center. Ertapenem regarding consumption is similar. The Meropenem except in years 2006 and 2007 consume more, 3.3 g. DDD, compared to 0.6 g. DDD, the rest of our consumption period is larger, 2.4 g. DDD, compared to 1.8 SEFH study. The 1st generation cephalosporin during 2006 had a similar consumption for both studies from 2007, however our center uses it more often. Regarding the 2nd generation cephalosporins comparing the Cefonicid during the years 2007, 2008 and 2009, our consumption was somewhat lower and Cefuroxime in which consumption exceeds our center. The 3rd generation cephalosporins in general are consumed in our center with the exception of ceftriaxone that in 2010 our consumption fell while ascending the multicentric study. The 4th generation cephalosporins are consumed during the whole period in our center. Regarding aminoglycosides in general consumption and streptomycin, amikacin was similar in both studies. Gentamicin in 2006 and 2007 was less consumed in our center and in 2008 and 2009 we have a slightly higher consumption. Tobramycin was more consumed by the multicentric study for us throughout the period. Quinolones were consumed in our center especially Norfloxacin whose consumption doubled. Regarding the macrolides, clarithromycin was consumed equally in both cases except for that our intake in 2010 was maintained while the multi descends. Azithromycin was consumed in our center. The Nitromidazoles was less consumed in our center. The lincosamides were more consumed in the multicenter study. Glycopeptides were consumed in the multicentric except for Vancomycin that was more consumed by us during 2009 and 2010. As for the time trend in our study showed a clear increase in consumption in 2007 that continued in 2008 in the multicenter study, shows increased consumption in 2007 even though consumption is sustained

throughout the period and does not reflect the fall in 2010 that is given in our study.

RESISTANCE: The number of bacterial identifications during the five years of the study period, was 5028 strains. The most isolated microorganisms were: *Escherichia coli* 1401 isolates, representing 27.9%. 439 *Staphylococcus aureus* isolates, 8.7%. 434 *Pseudomonas aeruginosa* isolates, 8.6%. *Enterococcus faecalis* with 386 isolations, 7.7%. *Staphylococcus epidermis* with 347 isolates, 6.9% of 236 *Klebsiella pneumoniae* isolates, 4.7%. The most common isolated microorganisms in our study fit in with EPINE study. *Escherichia coli* percentages vary between our study and the EPINE by 27% and 21% respectively. For *Staphylococcus aureus* were also similar with 8.7% of the study and 7.7% EPINE. *Pseudomonas aeruginosa* appears in our study with 8.6% and 4.4% of EPINE. The *Enterococcus faecalis* had also a higher percentage in our study with 7.7% compared to 5.1% of EPINE. *Staphylococcus epidermis* appears in 6.9% of isolates, while EPINE remains at 5.4%. Looking at the evolution, we realize that resistance to penicillin have a different behaviour. Resistance to Amoxicillin had their highest percentage in 2006, like Ampicillin has an increase in 2009.

The resistance to penicillin G Benzathine and Piperacillin had their highest percentage in 2010. The Carbapenems like Imipenem are represented by the largest percentage in 2006 and an increase in 2009, while the Ertapenem has its greatest percentage in 2010. The Cephalosporins have submitted the highest percentage of resistance in 2006 and 2007, with the exception of cefuroxime, than presented in 2007 and 2010. Aminoglycosides had higher percentages of resistance in 2009 and 2010, with the exception of amikacin that has its highest percentage in 2007. Quinolones have their highest percentage in 2009 and 2010, although in 2006 showed resistance peaks for Ciprofloxacin and Norfloxacin. The glycopeptides presented in 2010 the highest percentages of resistance.

According to these results we can deduce that B-lactam antimicrobial together had its highest resistances 2006 and 2007, while non-B-lactam antimicrobial present them in 2009 and 2010. It is evident a clear decrease of the resistance for the whole year from 2008.

ANTIMICROBIAL RESISTANCE OF MICROORGANISMS

Staphylococcus aureus: Resistance above 50% in virtually all antimicrobial studied except Ampicillin 2009 only occurs in 11% resistors. Currently in Spain to 97% of MRSA are resistant to Ciprofloxacin⁹², in our study are lower, at around 65%. Spain shows in recent years a slight decrease in sensitivity to Glycopeptides⁸⁸, which is consistent with our study in which we found little resistance to vancomycin of 0.7% in 2009 and 0.9% in 2010. The overall resistance to antimicrobials tested was higher in 2006 than in the remaining three years (around 10%) to rise again in 2010 to 2006 *Escherichia coli*: In Spain *Escherichia coli* resistance to quinolones is around 60%. In our study the resistance ranges from 42.7% in 2006 and 57.5% in 2010. Among the antimicrobials tested in our center, we also found high rates of resistance to ampicillin, from 74.4% in 2006 and decreased to 69.9% in 2010, which coincides with another study which values of resistance over 50%. Regarding the cephalosporin, several studies show high resistance to cephalosporin 1st and 2nd generation, whereas in ours the resistances are relatively low with respect to cephalosporin 3rd generation, on contrast what they refer to other studies that consider the existence of significant resistance to 3rd generation cephalosporin. However, in the treatment with cephalosporin there is a large disparity. Carbapenems in our study does not reflect almost resistances, ranging from 0.5 or 1.9%, through years in which we find no resistance, which coincides other studies proposed as the treatment of choice.

Enterococcus spp: Our study shows that quinolones have resistance above 60-70%, as in other studies that determine its ineffectiveness. We also observed in relation to ampicillin resistance between 12 and 26%, very similar data to other studies reporting 21.6%, and below what others report that determine their resistance in two thirds of case. In our study found small but disturbing percentage of vancomycin resistance, from 0.3% in 2006 and 5.8% more concerning 2010, while in some studies report the 1.6%, other comparative studies reflect 100% of Vancomycin sensitivity. In our case we found rising trend of resistance from 2006 to 2010, general consumption of antibiotics has its highest values in 2007 and 2008, falling in 2010.

Acinetobacter spp: In our study, we found great variability in we found great variability in relation to resistance. In 2006 we find resistance to cephalosporins (50% -60%), and quinolones (50% -100%) as in Solorzano A. and Mensa ^{109 112}J. studies, while being sensitive to the Carbapenems. 2007 is the year of highest percentage of resistance, emerging resistance to almost all antibiotics tested. In 2008 there is a clear decrease in resistance rates (0% -25%) isolates being particularly sensitive to quinolones (levofloxacin and norfloxacin). In 2009 there is a new rise in resistant isolatesto norfloxacin and Carbapenems as in other studies collated. The years with the highest percentages of resistance coincide with the years of highest number of isolates.

Klebsiella spp: Our study shows clearly Ampicillin resistance between 94% and 100%, and a more moderate resistance to quinolones, although somewhat higher than the reflecting González R, et al. In the case of Quinolones behavior period begins in 2006 with resistances between 12% and 24%, with a clear rise in 2009 to 37.2% in 2010 to fall to 5.9%. Regarding the Carbapenems, virtually all cases are sensitive to these antimicrobials with some exceptions as also reflects Martin-Pozo and Diaz-Soto. The 3rd generation cephalosporins, have been active with slight resistance from 0% to 4.8%, While other studies found high resistance.

Enterobacter spp: They are naturally resistant to B-lactam antibiotics. In a study of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy, 2004, 30% were resistant to 3rd generation cephalosporins, as in our study in 2008. The rest of the period, our study shows higher resistance, about 80%, more like Bertona work with 63%. For Carbapenems, in our study the resistance is between 0% and 3.8% as in the previous study and others, as reflected in the SMART study¹²⁴. Regarding the Quinolones our resistances are between 7% of ciprofloxacin and norfloxacin 33.3% of. In the SMART study found 10% of resistance, while in the previous study were at 3-4%. Throughout the period there are high resistance to Ampicillin, between 93% and 100%.

Salmonella spp: In our study Ampicillin resistance from 22% in 2010 and 50% in 2009. Ampicillin resistance is still present for many years due to their widespread use in other periods. Already in 1998 the report therapeutic SNS inform about resistance around 48%. This bacterium is quite sensitive to Carbapenems, although

in our period we found a 9% resistance to meropenem in 2009. They are also sensitive to 3rd generation cephalosporins reflected as shows The National Health Report¹²⁸ and Jurado R¹²⁵, in 2010 like in our study. They are also sensitive to quinolones as the report Therapeutic, although in 2008 found 10% of resistance and in 2009 by 8.2% to Ciprofloxacin as Cebrian et al. also reflect.

Pseudomonas spp: Our study provides resistance to 3rd generation cephalosporins over the reviewed studies, in agreement with Casal MM. and others. In our test Carbapenems are the antimicrobials with higher sensitivity, between 94% and 100% like other authors. Quinolones somewhat less sensitive than Carbapenems, their resistances ranging between 17.6% and 51 %, matching resistors studies that compare ours¹³⁰. Regarding the trend of the period, tend to increase the resistance to these antimicrobials, as well as indicating the Casal MM works¹³³.

CONCLUSIONS.

1. - There has been an increased use of antimicrobial agents in 2007 and 2008, with a clear decrease in 2010 similar to the levels of the beginning of the period.
2. - The group of antimicrobial agents more used were firstly the beta-lactam antibiotics, being Penicillin the most consumed one, mainly Amoxicillin-Clavulanate as the association more used. Followed by the Quinolones, being Levofloxacin the most consumed one.
3. - The most frequently isolated microorganisms were Gram-positive cocci, principally *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecalis*, and Gram-negative bacilli, principally *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*.
4. -Resistance increased from the base of the beginning of the study period, until it reaches the maximum in 2008 and then it experienced a decline until 2010.
5. - It has been observed that the highest percentage of resistance appeared a year after the maximum consumption.
- 6 - We found a greater variety of species resistant to quinolones than the rest of antimicrobial agents.
- 7.-*Pseudomonas* spp. has been those who have had more antimicrobial agent resistance, showing 100% resistance to 3rd generation cephalosporins.
8. – Glycopeptides and carbapenems were the antimicrobial agents which had lower rates of resistant germs.

-
- ¹ .- Quintana A, García-Rodríguez J.A, Gomis M, González J, Prieto J. Bases microbiológicas del uso de antimicrobianos. . Historia de la antibioticoterapia. 2006 Madrid. Cap 28.pag:1-17.
 - ² .-Alós JL, Carnicero M. Consumo de antibióticos y resistencia bacteriana: algo que te concierne. Med Clin (Barc) 1997; 109: 264-270.
 - ³ .-García JE, López R, Prieto J. Antimicrobianos en Medicina. Sociedad Española de Quimioterapia. Prous Science. Barcelona, 1999. pp: 5.
 - ⁴ .-Jane F. Antibióticos y quimioterápicos. Generalidades. En: Velazquez Farmacología. 16^a ed. Velasco A, Lorenzo P, Serrano JS, Andrés.Trelles F. (Eds) McGraw-Hill. Interamericana de España. Madrid 1993; pp: 918-941.
 - ⁵ .-García J.E., López R., Prieto J. Antimicrobianos en Medicina. Sociedad Española de Quimioterapia. Prous Science. Barcelona España. 1999; 193-204.
 - ⁶ .- Martínez J.A, Sánchez F. Mecanismo de acción de los antibióticos. Jano 2007. n.º 1.660. pag: 28-34.
 - ⁷ .- Mandell GL. Introducción a las enfermedades microbianas. En: Wyngaarden JB, Smith LH, Bennet JC ed. Cecil. Tratado de Medicina Interna, 19a ed. México DF:Interamericana-Mc Graw- -Hill, 1994:vol 2, part 20, cap 282:1823-4.
 - ⁸ .-Olaechea Astigarraga PM., Garnacho Montero J., Grau Cerrato S., Rodríguez Colomo O. Recomendaciones para el tratamiento antibiótico de infecciones por cocos grampositivos en el paciente crítico. Enferm. Infecc. Microb. Clin.2007; 25:446-466.
 - ⁹ .- Muñoz Bellido JL, Alonso Manzanares MA, Gutiérrez Zufiaurre MN. Penicilinas. En: Antimicrobianos en Medicina (J.E. García Sánchez, R. López, J. Prieto eds.), Sociedad Española de Quimioterapia/Prous Science SA, Barcelona 1999, pp. 27-250.
 - ¹⁰ .-Murray R.,Rosenthal S., Pfaller A. Antibióticos. Microbiología Médica. Elsevier Mosby. 2006. Cap: 23.pag:237-58
 - ¹¹ .- Burke JP. Infection Control- a problem for patient safety. N. Engl J Med, 2003, 348:651-656.
 - ¹² .- Mandell GL, Petvi WA Jr: Agentes antimicrobianos Penicilinas y Cefalosporinas.En: Goodman Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9 ed. México DF: Mc Graw B Hill Interamericana, 1996; t2:1141-58.
 - ¹³ .- Salas J , Cabezas T., Álvarez R., Rogado MC., Delgado M., Díez F. Infección/colonización nosocomial de las vías respiratorias por *Acinetobacter baumannii* en una planta de Medicina Interna. 2002. An.Med. Interna (Madrid). n.º. 10:511-514.
 - ¹⁴ .- Lozano D ,Valdés G, Larrondo H, Herrera ML. Penicilinas. Acta Médica 1998;8(1):28-3

-
- ¹⁵ .- Cuesta R. Antimicrobianos betalactámicos. Manual de farmacología. Segunda parte. La Habana: Editorial Pueblo y Educación, 1988:63-66
- ¹⁶ .- Fresnadillo MJ, García MI, García E, García JE. Los Carbapenems disponibles: propiedades y diferencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(Supl 2):53-64
- ¹⁷ .- García JE, Fresnadillo MJ, García MI. Carbapenémicos y Monobactámicos. En: García Rodríguez JA, García Sánchez JE, Gobernado M, Picazo JJ, Prieto J, editores. Antimicrobianos en medicina. 2.^a ed. Barcelona: Prous Science; 2006. p. 173-87.
- ¹⁸ .- Pigrau C, Almirante B. Oxazolidinonas, Glucopéptidos y Lipopéptidos cíclicos.. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(4):236-246
- ¹⁹ .- Pigrau C. Oxazolidinonas y Glucopéptidos antibiotics. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21:157-64.
- ²⁰ .- Palomino J, Pachón J. Aminoglucósidos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21(2):105-15
- ²¹ .- Vicente D, Pérez-Trallero E. Tetraciclinas, Sulfamidas y Metronidazol. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(2):122-130
- ²² .- Ramos JM, Fernández R. Enfermedades Infecciosas. *Microbiol Clin*. 1998;16:474-.
- ²³ .- Rodríguez MA, Gudián J, Barreto J, Lim N, Areu A, Pardo A. Macrólidos. *Acta Médica* 1998;8(1):71-4
- ²⁴ .- Alos JI. Quinolonas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21(5):261-8
- ²⁵ .- Sánchez JL. Microbiología. Microbiología y Biotecnología. Granada 1988 Cap. IV pag:1-29 .
- ²⁶ .- Ausina V, Moreno S. Tratamiento SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Ed. Panamericana. 2005. Cap. 1. pag:8-11
- ²⁷ .- Prieto J y Gomez-Lus ML. Género *Staphylococcus*. Microbiología Médica. García-Rodríguez, Picazo. Ed Doyma. 1996. Pag:179-191.
- ²⁸ .- Pérez Trallero E., de Cueto López M. Cocos Grampositivos y Gramnegativos. En: Microbiología. Enfermería. Ciencias de la Salud. Conceptos y Aplicaciones. De la Rosa Fraile (ed.). Harcourt Brace. Madrid, 1997; pp: 75-87.
- ²⁹ .- Chambers HF. *Staphylococcus Aureus*: molecular and biochemical basis and clinical implications. 2003. *Clin microbial rev*; 10: 781-791.
- ³⁰ .- Dinges MM et al: Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol* , 2000. *Rev*13:16-34.

- ³¹ .- Moreillon P. *Staphylococcus aureus* (including staphylococcal toxic shock). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone; 2009:cap 195.
- ³² .- Cerda E. Vigilancia de la infección nosocomial en las UCIs. La experiencia del sistema ENVIN. *Enf infecc microbiol clin* 2004; 22:123.
- ³³ .- Padkin A., Goldfrad C., Brady AR, Young D., Black N., Rowan K. Epidemiology of severe sepsis in de firs 24 hours in intensive care units in England, Wales and Ireland. *Crit care med* 2003; 31: 2332- 38.
- ³⁴ .- Michael Otto, *Staphylococcus epidermidis* – The “Accidental” Pathogen. *Nat Rev Microbiol*. 2009 August; 7(8): 555–567.
- ³⁵ .- Ziebuhr, W., Hennig, S., Eckart, M., Kranzler, H., Batzilla, C., Kozitskaya, S. (2006) Nosocomial infections by *Staphylococcus epidermidis*: how a commensal bacterium turns into a pathogen. *Int. J. Antimicrob. Agents* 28: 14–20.
- ³⁶ .- Murray PR. Manual of clinical microbiology. Ed.8. Washinton. 2003. American Society for Microbiology.pag: 384-404
- ³⁷ .- Patr  ck R. Murray, Ken S. Rosenthal, Michael A. Pfaller. Elsevier Microbiología m  dica (Medical microbiology) 5   edici  n A  o 2006 . pag. 237-257.
- ³⁸ .- Cunningham M. Pathogenesis of group A *streptococcal* infections. *Clin Microbiol*. 2000. Rev 13:470-511.
- ³⁹ .- Mandell GL. Los principales grupos bacterianos. En: Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA. Manual de Microbiología Médica. México DF: El Manual Moderno, 1988:30-35.
- ⁴⁰ .- Hava D, LeMieux J, Camilli A: From nose to lung: The regulation behind *Streptococcus pneumoniae* virulence factors (review). 2003. *MolMicrobiol* 50:1103-1110.
- ⁴¹ .- Barry AL: Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in North America. 1999. *Am J Med* 107:285-335.
- ⁴² .- Murray R,Rosenthal S,. Pfaller A. Microbiología Médica. Elsevier Mosby. Antibiot  cos. 2006. Cap: 24.pag:258-63.
- ⁴³ .- Moellering RC: Emergence of *Enterococcus* as a significantpathogen. 1992. *Clin Infect Dis* 14:1173-1178,1992.
- ⁴⁴ .- Shepard BD, Gilmore, MS: Differential expression of virulencerelated genes in *Enterococcus faecalis* in response to biological cues in serum and urine. 2002. *Infect Immun* 70:4344-4352.
- ⁴⁵ .- Chan C. Infecciones Bacterianas dif  ciles de tratar. *Enterococcus* resistentes a Vancomicina. Merck and Co., Inc.; Whitehouse Station.. New Jersey; 2004: 2-3.

-
- ⁴⁶ .- Elsner HA et al: Virulence factors of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* blood culture isolates. Eur J Clin Infect Dis. 2000;19:39-42.
- ⁴⁷ .- Mensa J., Gatell JM., Jiménez de Anta MT., Prats G. Tto. de las infecciones producidas por microorganismos específicos. En: Guía terapéutica antimicrobiana. 9ª ed. Masson. Barcelona.1999; pp: 143-235.
- ⁴⁸ .- Gómez J. Simarro E., Baños V. Six year prospective study of risk and prognostic factors in patients with nosocomial sepsis caused by *Acinetobacter baumannii*. Eur J Clin Microbiol infect Dis 1999; 18:358-361.
- ⁴⁹ .- Puerta A, Mateos F. Enterobacterias. Medicine. 2010;10(51):3426-3431.
- ⁵⁰ .- Sánchez Céspedes J., Vila J. Caracterización parcial del locus AcrAB en **los citrobacter freundii**. Aislamientos Clínicos."Revista internacional de agentes antimicrobianos".2007. Sep.30. 259-263.
- ⁵¹ .- Kehl S. Role of the laboratory in the diagnosis of enterohemorrhagic *Escherichia coli* infections, / Clin Microbiol 2002. 40:2711- 2715.
- ⁵² .- Mensa J., Gatell JM., Jiménez de Anta MY., Prats G. Tratamiento de las infecciones producidas por microorganismos específicos. Guía terapéutica antimicrobiana. 9ª edic. Masson. Barcelona 1999;pag-143-235.
- ⁵³ .- Romero R. Microbiología y Parasitología humana. Edi Med Panamericana. 3ª ed.2009.cap 4. Pag:784-797.
- ⁵⁴ .- Brenner F et al: *Salmonella* nomenclature.2000. Clin Microbiol 38:2465-2467.
- ⁵⁵ .- Podschun R, Ullmann U: *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: Epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors- 1998. Clin Microbiol Rev 11:589-603.
- ⁵⁶ .- Ainsworth R.: Safe piped water: Managing microbial water quality in piped distribution systems.2004. IWA Publishing, Londres, para la Organización Mundial de la Salud. Ginebra. (Suiza).
- ⁵⁷ .- Nordmann P., Cuzon G., Ncas T. La verdadera amenaza de la *Klebsiella pneumoniae* productoras de bacterias carbapenemasas. Lancet Infect Dis. Abril 2009; 9: 228-236.
- ⁵⁸ .- Sanders WE, Sanders CC: *Enterobacter* spp.: Pathogens poised to flourish at the turn of the century.2000. Clin Microbiol Rev 10:220- 241.
- ⁵⁹ .- Romero R. Microbiología y Parasitología humana. Edi Med Panamericana. 3ª ed.2009.cap 78. Pag:873-879.
- ⁶⁰ .- Krugman S., Katz S.L. Enfermedades infecciosas. Interamericana Mac Graw Hill, 8ª edc. Pag. 286.

-
- ⁶¹ .- Ryan KJ., Ray CG. *Cándida lbicans*. Sherris Medical Microbiology. Mac Graw Hill.2004. Cap:8. Pag: 146
- ⁶² .- Grupo Mensura. Recomendaciones para la selección de antimicrobianos en el estudio de la sensibilidad y criterios para interpretación del Antibiograma. Rev Esp Quim 2000; 13: 73-86.
- ⁶³ .- García J.A. Metodos básicos para el estudio de la sensibilidad a los antimicrobianos. Procedimientos en Microbiología clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de EnfermedadesInfecciosas y Microbiología Clínica.2004.(11).pag:1-53.
- ⁶⁴ .- Documento de consenso sobre recomendaciones y recursos necesarios para un programa de control de la infeccion nosocomial en los hospitales españoles.
<http://192.168.100.2/seimc/geih/doc1.htm> (1 de 11) [06/07/2006 9:29:24]
- ⁶⁵ .- Vaqué J y colaboradores. Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en los hospitales españoles. Grupo de trabajo EPINE. Sociedad Española de Medicina Pevectiva, Salud Pública e Higiene. 2009.
- ⁶⁶ .- Prevención y control de la infección nosocomial. Plan de Calidad. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid. 2006.
- ⁶⁷ .- Angeles U, Velazquez Y. Infecciones nosocomiales en un hospital de alta especialidad. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2005; 43 (5): 381-391
- ⁶⁸ .- Organización Mundial de la Salud. La contención de la resistencia a los antimicrobianos. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. 2010.
- ⁶⁹ .- Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez J, Letng E, López-Suñe E, Marco F. Guía Terapeutica Antimicrobiana. Ed, Antares 2008.Vol (4).pag: 9-17.
- ⁷⁰ .- C. Ochoa C, Eiros JM, Pérez C, , Inglada I. Etiología de las infecciones del tracto urinario y sensibilidad de los uropatógenos a los antimicrobianos. Prous Science, S.A.- Sociedad Española de Quimioterapia. Rev Esp Quimioterap, Junio 2005; Vol.18 (Nº 2): 124-135
- ⁷¹ .- Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial OMS de contención de la resistencia a los antimicrobianos. Resumen.WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2a
- ⁷² .- Campos J, Baquero F. Resistencia a antibióticos: ¿Qué hacer ahora? Med Clin 2002; 119: 656-658.
- ⁷³ .- Méndez JR. Modelización de la Investigación Farmacoepidemiológica con Antimicrobianos en un centro Hospitalario. Microbiología I. UCM. Tesis doctoral. Madrid. 2004.
- ⁷⁴ .- Oteo J, Campos J, Valor de los sistemas de vigilancia de resistencia a antibióticos. Enf. Inf. y Microbiol. Clin. 2003; 21:123-125.

- ⁷⁵ .- Lázaro E, Madurga M, de Abajo FJ,. Evolución del consumo de antibióticos en España, 1982-2000. Med Clin 2002; 118:561-568.
- ⁷⁶ .- Hermosilla L. Análisis de la relación entre consumo de Antibióticos y Resistencias Bacterianas. Facultad de Farmacia. Universidad País Vasco. Vitoria-Gasteiz. 2002.
- ⁷⁷ .- Muñoz I, Vanaclocha H, Martín-Sierra M, González F. Red de Vigilancia Microbiológica de la Comunidad Valenciana (RedMIVA) Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. 2008; 26:77-81.
- ⁷⁸ .- Paterson DC. The role of antimicrobial management programs in optimizing antibiotic prescribing within hospitals. Clin Infect. Dis.2006; 42:90-95.
- ⁷⁹ .- Cobos F, Cameán M, Santos B et al. "Utilización de antimicrobianos en los hospitales públicos de Andalucía: 1995-96". Farm Hosp. 1997;21 (5):272-281.
- ⁸⁰ .- Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Farmacia. "DDD: resultados del año 1998" Rev SEFH 2000; 91:21-29.
- ⁸¹ .-Grupo de estudios de Utilización de medicamentos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. "Estimación de la dosis diaria prescrita de antiinfecciosos en hospitales españoles" Farm Hosp 1994; 18: 15-21.
- ⁸² .- Rams N et al. "Consumo de antiinfecciosos 86-89. Influencia de los resultados de la utilización de DDD o la DDR". Rev SEFH 1990; 14: 230-235.
- ⁸³ .- Martínez H, Castera E, Catalá RM, Cobos FJ, Sacristán de Lama MP, SWora M. " Utilización de antiinfecciosos en los hospitales españoles: evolución 1997-1999.2 Farm Hosp 2001; 25(1):3-12.
- ⁸⁴ .- Fridkin SK, Steward CD, Edwards JR, Pryor ER, McGowan JE, Arcfibal LK et al. "Sueveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States hospitals: Projeit ICARE Phase 2." Clin Infect Dis 1999; 29:245-252.
- ⁸⁵ .-Herruzo R, García J, López F, Del Rey J, "Infección hospitalaria: epidemiología y prevención". En Medicina Preventiva y Salud Pública. M10ª ed. Piedrola Gil G. Masson. Barcelona 2001; pp:579-588.
- ⁸⁶ .- Myrvik QV, Weiser RS. Bacteriología y micología médicas. 2ª ed. McGraw-Hill Interamericana, S.A.; 1991. p.166-79.
- ⁸⁷ .- Walker S. Microbiología. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana S.A.; 2000. P. 134-9.
- ⁸⁸ .- Rodríguez J, Cisneros JM, Moreno I, Salas J, Pascual A. Documento de consenso sobre el manejo clínico de las infecciones causadas por *staphylococcus aureus* resistente a meticilina en adultos. Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas Documento de consenso: Manejo clínico de infecciones por SARM 2010.

- ⁸⁹ .- Camarena JJ, Sánchez R. Infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Disponible en Internet: <http://www.seimc.org>
- ⁹⁰ .-Jevons MP. Celbenin-resistant Staphylococci. En: Br Med J Vol. 1; p. 124-5. Citado por: Camarena, J.J. y Sánchez, R. Infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Disponible en Internet: http://www.seimc.org/control/revi_Bacte/sarm.htm
- ⁹¹ .- . Cercenado E et al. Situación actual de la resistencia de *Staphylococcus* en España. Cuarto estudio nacional (1996). En: Rev Clin Esp 1997;197:12-8.
- ⁹² .-Ardanuy C., Torres M^a., Morosini I., Cercenado E. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en grampositivos . Procedimientos de Microbiología Clínica. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012;30:325-32. - vol.30 núm 06.
- ⁹³ .- Valero LF, Saenz MC, "Etiología de la infección nosocomial en cirugía". Enferm Infecc Microbiol Clin 1998; 16(2): 79-82.
- ⁹⁴ .- Damon H, Courvalin P."Bacterial resistance to antimicrobial agents selected problems in France, 1996 to 1998". Emerg Infect Dis 1999; 5(3): 315-320.
- ⁹⁵ .- García AM, García E, Hernández A, Ruiz J, Yagüe G, Herrero JA, Gómez J."Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de BLEE: significación clínica y perspectivas actuales. Rev Esp Quimioter 2011; 24(2): 57-66.
- ⁹⁶ .- Peña C, Albareda JM, Pallares R, Pujol M, Tuban F, Anza J."Relationship Between quinolone use and emergence of ciprofloxacin resistant *Escherichia coli* in blood stream infections" Antimicrob Agents Chemother 1995; 39(2): 520-524.
- ⁹⁷ .-Garau J, Xercavins M, Rodríguez Carballeira M, Gómez Vera JR, Coll I, Vidal D, Lloret T, Bremón A."Emergence and dissemination of quinolone-resistant *Escherichia coli* in the community". Antimicrob Agents Chemother 1999; 43(11):2736-2741.
- ⁹⁸ .-Lautenbach E, Strom BL, Bilker WB, Patel JB, Edelstein PH, Fishman N. Epidemiological investigation of fluoroquinolone-resistance in infections due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. Clin Infect Dis 2001; 33:1288-94.
- ⁹⁹ .-Oteo J. Antibiotic resistance in 1962 invasive isolates of *Escherichia coli* in 27 Spanish hospitals participating in the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (2001). J Antimicrob Chemother 2002;50:945-52.
- ¹⁰⁰ .- Oteo J, Pérez-Vázquez M, Campos J. Extended-spectrum [beta]-lactamase producing *Escherichia coli*: changing epidemiology and clinical impact. Curr Opin Infect Dis 2010;23:320-6.

-
- ¹⁰¹.- Sánchez- Molina MI, Martín D, Valladares C, Gastañares MJ, Torres C , Borque L. Sensibilidad del género *Enterococcus* a nuevos antimicrobianos. Rev esp Quimioterap, junio 2004; vol. 17 (2): 184-188.
- ¹⁰² .- Cormican MG, Junes RN. Emerging resistance to antimicrobial agents in Grampositive bacteria. Drugs 1996; 51: 6-12
- ¹⁰³ .- Laupland KB, Zygun DA, Davies HD, Church DL, Louie TJ, Doig CJ. Population-based assessment of intensive care unit-acquired bloodstream infections in adults: Incidence, risk factors, and associated mortality rate. Crit Care Med 2002;30:2462-7.
- ¹⁰⁴ .-Sánchez-Molina M I, Martín D, Valladares C, Borque L. Sensibilidad del género *Enterococcus* a nuevos antimicrobianos. Rev Esp Quioterap. 2004. Vol 17 (2).pag:185.
- ¹⁰⁵ .- Torres C, Zaragoza M, tenorio C, y cols. In vitro activity of the new ketolide HMR 3647nin comparison with those of macrolides and pristinamycins againts *Enterococcus spp.* Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 3279-3281.
- ¹⁰⁶ .- Girón-González JA, Pérez-Cano R. Tratamiento de las infecciones por Enterococo Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. Rev Clin Esp 2003;203 (10): 482-5.
- ¹⁰⁷ .- Torres C, Zarazaga M .*Enterococcus* Repercusiones en el hombre del consumo de antibióticos por animales. Área de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de la Rioja, Avda. de la Paz 105, 26004 Logroño. Rev Esp Quimioterap 1997; 10: 275-280
- ¹⁰⁸ .- Casal MM, Causse M, Solís F, Rodríguez F, Casal M. Investigación de las resistencias antimicrobianos en *Enterococcus faecal*Rev Esp Quimioter 2009;22(3):117-119 .
- ¹⁰⁹ .- L. Silvia Munoz-Price, Robert A. Weinstein Infección por *Acinetobacter*. N Engl J Med 2008; 358:1271-81.
- ¹¹⁰ .- Hernández Torres A, García Vázquez E , Yagüe G, Gómez Gómez J. *Acinetobacter baumannii* multirresistente: situación clínica actual y nuevas perspectivas. Rev Esp Quimioter 2010;23(1):12-19.
- ¹¹¹ .- Marcos M.A. *Acinetobacter baumannii*.. Departamento de Microbiología y Parasitología. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona.2002. Clin Microbiol. 2011 June; 49(6): 2121–2131.
- ¹¹² .- Rodríguez-Baño J, Fernández-Cuenca F, Tomás-Carmona T, Caballero-Moyano F. Pascual A, Bou G, Martínez-Martínez L, Vila J, Pachón J, Cisneros J,. 18 agentes antimicrobianos frente a aislados clínicos de *ACINETOBACTER BAUMANNII*: segundo estudio nacional multicéntrico (proyecto GEIH-REIPI-Ab 2010) · Universidad de Barcelona, Barcelona, España

- ¹¹³ .-Diestra K. "Caracterización del entorno genético de genes *blee* y plásmidos asociados en cepas circulantes de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* en España. Tesis doctoral . Departamento de genética y microbiología. Hospital Santa Creu y San Pau. Universidad de Barcelona. 2010.
- ¹¹⁴ .- Vásquez M E, Moreno N, Correa M, Estrada J, Castañeda L. Caracterización bioquímica, patrón de sensibilidad y perfil plasmídico de cepas hospitalarias multirresistentes de *Klebsiella pneumoniae* IATREIA. Vol. 14. No.4. 2001.pag:291
- ¹¹⁵ .- .González R., Gil G., Solórzano R., Cruz G., Puig P., Suárez S. , Nieves B. Brote por *Klebsiella pneumoniae* multiresistente y productora de β -lactamasa de espectro extendido en una unidad de alto riesgo neonatal. Microbiol Clínica Rev Chil Infect 2011; 28(1): 28-34
- ¹¹⁶ .-Martín-Pozo A, Oteo J, Sáez D,Alós J.I. Infección urinaria por *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* multirresistentes: descripción de un caso. Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, España. Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid, España. Rev Esp Quimioter 2012;25(4):295-296
- ¹¹⁷ .- Díaz Soto L. Resistencia bacteriana en las bacterias productoras de betalactamasas extendidas (*blee*). Resumen. Instituto Superior de Medicina Militar. Unidad de Cuidados Intensivos. Ciudad de La Habana. Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias 2006;5(1).
- ¹¹⁸ .- Bertona E, Radice M, Rodríguez C, Barberis E, Vay C, Famiglietti A, Gutkind G,. Caracterización fenotípica y genotípica de la resistencia enzimática a las cefalosporinas de tercera generación en *Enterobacter* spp. Revista Argentina de Microbiología (2005) 37: 203-208.
- ¹¹⁹ .- Galí Z.C. Enterobacterias. Antibioticoterapia. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Tesis doctoral. 2010.
- ¹²⁰ .- Prats G, Mirelis B, Llovet T, Muñoz C, Miró E, Navarro F. Antibiotic resistance trends in enteropathogenic bacteria isolated in 1985-1987 and 1995-1998, in Barcelona. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44:1140-5.
- ¹²¹ .- Monnet DL, Biddle JW, Edwards JR, Culver DH, Tolson JS, Martone WJ, et al. Evidence of interhospital transmission of extended-spectrum beta-lactam-resistant *Klebsiella pneumoniae* in the United States, 1986 to 1993. Infect Control Hosp Epidemiol 1997; 118:492-8
- ¹²² .- Martín S, Martín MT, Liso FJ. Tratamiento de las infecciones producidas por betalactamasas de espectro extendido (*blee*). Complejo Hospitalario Universitario Infanta Cristina. (Badajoz) fundación promedic.org/estudios-universitarios cap4.

- ¹²³ .- Ericson CD: Travelers' diarrhea: epidemiology, prevention, and self-treatment. Infect Dis Clin North Am 1998; 12: 285-303.
- ¹²⁴ .- F. Baquero, E. Cercenado, R. Cisterna, M. de la Rosa, J.A. García-Rodríguez, M. Gobernado, J.L. Patrones de sensibilidad a antimicrobianos de *Enterobacteriaceae* causantes de infecciones intraabdominales en España: resultados del estudio SMART 2003.
- ¹²⁵ .- Jurado R, Arenas C, Doblas A, Rivero A, Torre.Cisneros J. Fiebre tifoidea y otras infecciones por salmonellas Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España. Medicine.2010; 10 :3497-501
- ¹²⁶ .- Parra M, Durango J, Máttar S,. Microbiología, Patogénesis, Epidemiología, clínica y diagnóstico de las infecciones producidas por *Salmonella*. Rev. MVZ Córdoba, Colombia.2002. vol 7 : 187-200.
- ¹²⁷ .- Gómez-garcés JL, Alós JL. Enteropatógenos bacterianos y Antimicrobianos: de ayer a hoy. Rev Esp Quimioterapia 1996; 9:171-176
- ¹²⁸ .- Daza RM. Resistencia bacteriana a antimicrobianos.: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria. Infor Ter Sis Nac Salud. Vol 22 N° 3.- 57-67.
- ¹²⁹ .- Cebrián I, Rodríguez J.C., Escribano I, Ruiz M., Royo G. Disminución de la actividad bactericida del ciprofloxacino en mutantes de *Salmonella* generados tras exposición repetida a diversas fluoroquinolonas.Rev Esp Quimioterap, Diciembre 2006; Vol. 19 (N° 4): 363-366
- ¹³⁰ .- Boouza E, García –Garrote F, Cercenado E, Marín M, Díaz M.S., Sánchez-Romero I, Vindel A."Pseudomonas aeruginosa": estudio multicentrico en 136 hospitales españoles. Rev Esp Quimioterap, Marzo 2003; Vol. 16 (N° 1): 41-52.
- ¹³¹ .- García –Rodríguez J.A, Casal M, Rodríguez F,. Evolución de la resistencia antibiótica de *Pseudomonas Aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Bacteroides fragilis* (1997-2001). Rev Esp Quimioterap, Diciembre 2003; Vol. 16 (N° 4): 421-427
- ¹³² .- Pardo FJ, García E, Tirado MD, Granados J, Campos A, Moreno R. *Pseudomonas aeruginosa*: resistencia antimicrobiana en aislados clínicos. Castellón 2004 – 2008. Rev Esp Quimioter 2010;23(1):20-26.
- ¹³³ .-Casal MM, Causse M, Rodríguez-López M, Casal M. Resistencia antimicrobiana en aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* Hospital Reina Sofía. Servicio de Microbiología y Parasitología, Córdoba (España)Rev Esp Quimioter 2012;25(1):37-41